FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE
MARSEILLE

5

Expérimentation Clinique d'un Nouvel Antibiotique :

La Déméthylchlortetracycline ou 10 192 R. P.

(A PROPOS DE 80 OBSERVATIONS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE

DEVANT LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 FEVRIER 1962

par

Jacques GAVINI
né le 20 août 1934 à Majunga (Madagascar)
Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille
Interne des Hôpitaux de Nice

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur	J. PIERI	*Président*
MM. les Professeurs	E. HENRY A. ORSINI E. GASCARD	*Assesseurs*
M. le Docteur	L. LAPEYRE	

IMPRIMERIE DON-BOSCO, 40, PLACE DU XV^e-CORPS — NICE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547003_0090

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE & DE PHARMACIE
DE
MARSEILLE

Expérimentation Clinique D'un Nouvel Antibiotique :

La Déméthylchlortetracycline ou 10 192 R. P.

(A PROPOS DE 80 OBSERVATIONS)

THÈSE

PRÉSENTÉE ET PUBLIQUEMENT SOUTENUE

DEVANT LA FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 5 FEVRIER 1962

par

Jacques GAVINI
né le 20 août 1934 à Majunga (Madagascar)
Ancien Externe des Hôpitaux de Marseille
Interne des Hôpitaux de Nice

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

pour obtenir le grade de DOCTEUR EN MEDECINE

EXAMINATEURS DE LA THESE :

M. le Professeur	J. PIERI	*Président*
MM. les Professeurs	E. HENRY A. ORSINI E. GASCARD	*Assesseurs*
M. le Docteur	L. LAPEYRE	

IMPRIMERIE DON-BOSCO, 40, PLACE DU XV^e^-CORPS — NICE

FACULTÉ MIXTE DE MEDECINE ET PHARMACIE DE MARSEILLE

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire principal : P. MOUCHET. *Secrét. principal honoraire* : J. COMTE.
Doyen : G. MORIN. *Bibliothécaire* : Mme PERRIN.
Assesseur : J. DELPHAUT.

PERSONNEL ENSEIGNANT

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. AUDIBERT, BELTRAMI, BREMOND, JOYEUX, MOIROUD, MONGES, RIMATTEI, ROCHE, CHAUVIN, MATTEI.

PROFESSEURS

Anatomie	MM. GRISOLI.
Anatomie appliquée et Chirurgie expérimentale	HENRY.
Anatomie pathologique	GASTAUT.
Bactériologie et Pathologie générale	BRAHIC.
Biochimie médicale	LISSITZKY.
Botanique et Cryptogamie	PELLISSIER.
Cardiologie clinique et expérimentale	JOUVE.
Chimie	DUMAZERT.
Chimie analytique	ARNOUX.
Chimie médicale	DERRIEN.
Chimie minérale	MOURGUE.
Clinique Chirurgicale	CARCASSONNE.
Clinique Chirurgicale	LAMY.
Clinique Chirurgicale	DE VERNEJOUL.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédique	SALMON.
Clinique de chirurgie thoracique	DOR.
Clinique d'endocrinologie	VAGUE.
Clinique exotique	BLANC.
Clinique des maladies du système nerveux	CREMIEUX.
Clinique médicale	POINSO.
Clinique médicale	AUDIER.
Clinique médicale thérapeutique	OLMER.
Clinique des maladies infectieuses	RAYBAUD.
Clinique des maladies des voies digestives et de la nutrition	RECORDIER.
Clinique médicale infantile	GIRAUD.
Clinique Neuro-chirurgicale	PAILLAS.
Clinique obstétricale et gynécologique	CHOSSON.
Clinique ophtalmologique	JAYLE.
Clinique oto-rhino-laryngologique	APPAIX.
Cliniqu de Stomatologie	MARONNEAUD.
Clinique d'Urologie	N...
Histologie	PICARD.
Hygiène et Médecine sociale	SAUTET.
Matière médicale	BALANSARD.
Médecine expérimentale	DONNET.
Médecine légale et Médecine du travail	MOSINGER.
Parasitologie	RANQUE.
Pathologie chirurgicale	LENA.
Pathologie interne	N...
Pharmacologie	MERCIER.
Pharmacie chimique et Toxicologie	VIGNOLI.
Pharmacie galénique	DELPHAUT.
Physiologie	MORIN.
Physiopathologie des voies respiratoires	LAVAL.
Physique médicale	DUBOULOZ.
Thérapeutique	PIERI.

PROFESSEURS SANS CHAIRE

MM. Roux, Grebus, J. Mercier.

MAITRES DE CONFERENCES AGREGÉS

MM. Bernard P.
Bourret.
Corriol.
Cristau. *i*
Depieds.
Desanti.
Gambarelli.
Gevaudan.
Pastor.
Payan.
Stahl.
Tamalet.

AGREGÉS EN EXERCICE

MM. Berard.
Bernard.
Bonnal.
Charpin.
Dalmas.
Chauvin.
Comiti.
Devin.
Farnarier.
Gérard.
Legre.
Mouren.
Orsini.
Reboud.
Sarles.
Serment.
Temine.
Simonin.
Trifaud.

AGREGÉS LIBRES

MM. Berthier.
Figarella.
Granjon.
Imbert.
Monges M.
Ollivier.
Ourgaud.
Paoli.

CHARGES DES FONCTIONS DE MAITRE DE CONFERENCE

Physiologie ..... M. Zwirn.

CHARGES DES FONCTIONS D'AGREGÉS

Clinique des maladies du système nerveux ..... MM. Boudouresque.
Clinique de Stomatologie ..... Lachard.
Médecine Légale ..... Gras.

A MA MERE, A MON PERE ;

Ils ont consenti pour moi, tant de sacrifices. Je leur témoigne ici, avec ma sincère reconnaissance, toute ma plus profonde tendresse.

A MA SŒUR,

A MON FRERE,

A MA FUTURE BELLE-SŒUR,

A TOUS LES MIENS.

A Monsieur le Professeur Jean PIERI,

Professeur de Thérapeutique à la Faculté,

Médecin des hôpitaux ;

Il nous fait le grand honneur d'accepter la présidence de notre thèse. Lors de notre séjour comme externe dans un service de l'Hôtel-Dieu, nous avons pu apprécier la valeur de son enseignement clinique, et bénéficier largement, bien que trop brièvement à notre avis, de sa grande expérience de la pathologie. Qu'il veuille bien trouver ici, l'expression de notre respectueuse reconnaissance.

A Monsieur le Professeur Edmond HENRY,

Chirurgien des hôpitaux ;

En plus de sa réputation de brillant opérateur que nous lui connaissions, il nous a laissé, avec sa gentillesse et sa grande simplicité, le souvenir d'un enseignement si vivant et tellement didactique de l'Anatomie, science pourtant bien austère en elle-même.

Nous sommes tout particulièrement sensible à l'honneur qu'il nous fait en jugeant ce travail.

A Monsieur le Professeur agrégé André ORSINI,

Médecin des hôpitaux ;

Sa profonde érudition, sa souriante amabilité, son dynamisme constant, nous ont fortement impressionné, et c'est encore pour nous un grand honneur de le voir siéger dans notre jury.

A Monsieur le Professeur agrégé Emile GASCARD,

Médecin des hôpitaux ;

Ayant eu l'honneur et le plaisir d'être son externe, nous nous rappellerons toujours son merveilleux sens clinique, son esprit vivace et subtil, et l'extrême gentillesse qu'il nous a sans cesse témoignée. Ce sont là autant de raisons de lui faire part de notre admiration et de notre gratitude d'avoir bien voulu accepter de siéger dans ce jury.

A Monsieur le Docteur Lucien LAPEYRE,

Médecin des hôpitaux de Nice ;

Sur notre demande, il nous a proposé le sujet de cette thèse.

Dans son service et sous sa conduite, elle a pris forme et consistance.

Nous rendons hommage, après bien d'autres, à sa grande expérience de la pathologie infectieuse, à la spontanéité de ses sentiments, à son esprit pétillant ; c'est, certes, fort peu de choses, en comparaison de tout ce que nous lui devons personnellement.

Qu'il trouve en tout cas ici l'expression de notre profonde reconnaissance et de toute notre admiration.

A MES MAITRES DES HOPITAUX DE NICE ;

En hommages respectueux.

A mon camarade d'internat F. COMMANDRÉ ;

Pour l'aide amicale qu'il m'a apportée à la confection de ce travail.

A TOUS MES AUTRES CAMARADES D'INTERNAT ;

A MES AMIS.

PLAN

I. — AVANT-PROPOS.

II. — ETUDE PHARMACOLOGIQUE GENERALE DE LA D. M. C. T.

III. — CONDUITE DE NOTRE EXPERIMENTATION CLINIQUE.

IV. — ANALYSE CRITIQUE ET RESULTATS DE NOTRE EXPERIMENTATION CLINIQUE.

V. — CONCLUSIONS.

VI. — LES OBSERVATIONS.

VII. — BIBLIOGRAPHIE.

AVANT-PROPOS

Depuis que Fleming en découvrant la Pénicilline a ouvert la voie, les recherches concernant les substances à activité anti bactérienne élaborées par les champignons sont allées bon train. Elles ont abouti à l'isolement d'un nombre considérable de ces substances, qui ont heureusement renouvelé l'arsenal thérapeutique antimicrobien, jusque-là assez peu fourni. Chacune d'entre elles peut légitimement revendiquer une part plus ou moins grande de la moisson de lauriers que les antibiotiques ont bien mérité par les succès qu'ils remportent chaque jour en pathologie infectieuse. Cette succession sur un rythme accéléré de médicaments toujours nouveaux peut cependant sembler quelque peu vertigineuse et justifier l'expression « de valse des antibiotiques », employée par le professeur Sédallian devant la multiplication de ces substances.

Et pourtant ces découvertes sont inévitables. Bien que sérieusement ébranlés dans leurs forces vives, les microbes n'ont pas capitulé. Pour la raison d'abord qu'à la diversité des antibiotiques ils opposent la diversité des espèces bactériennes et l'inégalité de leur sensibilité aux différents antibiotiques. Pour la raison ensuite que la sensibilité d'un microbe à un antibiotique même étroitement spécifique n'est pas immuable. Elle est au contraire sujette tôt ou tard à des résistances développées par la plupart des espèces microbiennes et qui ont pour effet de diminuer dangereusement l'efficacité des antibiotiques les plus éprouvés. C'est pourquoi, malgré ce qu'elle peut avoir de déconcertant pour le thérapeute, cette valse des antibiotiques est nécessaire.

Cette nécessité se fait particulièrement sentir dans les services hospitaliers spécialisés en pathologie infectieuse qui, recevant « le tout venant » des infections microbiennes, doivent non seulement mettre en œuvre la gamme complète des antibiotiques éprouvés par une longue expérience, mais aussi recourir à des médicaments nouveaux destinés à combler les lacunes ou les baisses d'efficacité des médicaments anciens. C'est pour ces raisons que nous avons expérimenté dans le service des maladies infectieuses du Centre hospitalier de Nice du docteur Lucien Lapeyre un nouvel antibiotique appartenant au groupe des Tétracyclines : la Déméthylchlortétracycline, dont les quantités nécessaires à nos essais nous ont été gracieusement fournies avant la commercialisation de ce produit par les laboratoires Spécia [1]

Ce sont les résultats de cette expérimentation clinique poursuivie chez un certain nombre de malades atteints de syndromes infectieux divers que nous rapportons dans ce travail. Nous le ferons en toute objectivité, en mentionnant aussi bien les cas qui nous ont paru suffisamment probants que ceux qui nous ont semblé moins satisfaisants, de même que les écueils auxquels nous avons pu nous heurter. Nous pourrons ainsi dégager à la lumière de notre expérimentation la place qu'il convient d'attribuer à ce nouvel antibiotique dans le domaine de la pathologie infectieuse.

Avant de terminer cet avant-propos, nous voudrions insister sur l'intérêt de l'expérimentation clinique dans l'étude des antibiotiques. Avant d'être introduit en thérapeutique un antibiotique est d'abord longuement expérimenté en laboratoire, soit in vitro sur des souches microbiennes bien connues dans leurs caractères morphologiques, culturaux et métaboliques, soit in vivo chez les divers animaux de laboratoire. Mais ces études de laboratoire ne donnent pas toujours les mêmes résultats que ceux observés en clinique humaine, car la biologie des germes peut être notablement différente selon qu'on l'étudie sur des souches microbiennes dans l'organisme animal ou dans l'organisme humain. Pour nous référer qu'à un seul exemple, il est de constatation journalière que les antibiogrammes, s'ils ont souvent une réelle valeur d'indication sur l'activité de tel ou tel antibiotique, sont parfois trouvés en défaut. Les cas sont en effet fréquents où la réponse de l'organisme peut être positive, alors que l'antibiogramme a donné une réponse négative et inversement. En définitive, c'est donc à la clinique seule qu'il appartient de définir dans quels cas un antibiotique doit être utilisé. Cette primauté de la clinique vérifiée dans ce domaine comme dans beaucoup d'autres, constitue la justification de ce travail basé sur la seule application de la Démethylchlortétracycline en clinique humaine.

Etude Pharmacologique de la Déméthylchlortétracycline

La Déméthylchlortétracycline, expérimentée par les laboratoires Rhône-Poulenc-Spécia sous le numéro 10192 RP (et que nous désignerons dorénavant sous les initiales DMCT), est un dérivé déméthylé de la Chlortétracycline ou Auréomycine. Elle appartient au groupe des Tétracyclines qui avec la Pénicilline, la Streptomycine et le Chloramphénicol constituent les quatre antibiotiques majeurs. Ce groupe des Tétracyclines comprend une série d'antibiotiques ayant entre eux une étroite parenté chimique du fait de la présence d'un noyau commun à quatre noyaux benzeniques hexagonaux. C'est à ce noyau moléculaire commun que l'on a donné le nom de Tétracycline. Il est curieux de constater qu'avant que fut précisée, en 1952, la structure chimique de la Tétracycline on connaissait déjà deux antibiotiques dérivant de ce noyau commun : la Chlortétracycline ou Auréomycine, isolée en 1948 par Duggar à partir d'une culture de Streptomyces auréofaciens ; et l'Oxytétracycline produite par le Streptomyces Rimosus, et isolée en 1950 par Finlay. C'est en cherchant à préciser la formule chimique de ces deux antibiotiques qui étaient déjà d'un usage courant que fut découvert le corps chimiquement plus simple que constitue la Tétracycline et auquel on devait rapidement reconnaître les propriétés antibactériennes générales de l'Auréomycine ou de la Terramycine. Dès lors, le groupe des Tétracyclines comprenaient trois antibiotiques :

— La Tétracycline simple isolée du Streptomyces alboniger et constituant le noyau de base du groupe ;

— La Chlortétracycline ou Auréomycine, produite par le Streptomyces auréofaciens et dans laquelle un atome de chlore est fixé à une des extrémités de la chaîne ;

— L'Oxytétracycline ou Terramycine, produite par le Streptomyces Rimosus et dans laquelle un groupe oxydrile remplace un atome d'hydrogène.

Premier antibiotique connu du groupe des Tétracyclines, la Chlortétracycline devait conduire, dans les années qui ont suivi sa découverte, à des recherches systématiques de souches nouvelles de son organisme producteur, le Streptomyces auréofaciens A 377. C'est au cours de ces recherches que l'attention fut attirée sur une souche mutante de ce champignon qui, à côté d'une faible quantité de Chlortétracycline et de Tétracycline, produisait une quantité élevée d'un antibiotique nouveau dont l'action in vitro sur diverses souches microbiennes, en particulier le staphylocoque doré, se montrait supérieure à celle de la Tétracycline. En 1957,

en Amérique, Mac Cormick et Webb précisèrent la structure chimique de ce nouvel antibiotique et reconnurent qu'il appartenait au groupe des Tétracyclines. Il représente le dérivé Déméthylé en position 6 de la Chlortétracycline et a reçu de ce fait le nom de Déméthylchlortétracycline. Ce nouvel antibiotique se distingue donc de trois autres Tétracyclines par l'absence d'un groupement méthylé en position 6 dans la molécule de Tétracycline. En France, son étude a été réalisée par les laboratoires Spécia sous le numéro 10192 RP.

Avant d'être appliqué en thérapeutique humaine, un antibiotique fait l'objet, en laboratoire, d'études expérimentales qui précisent ses propriétés générales dont l'ensemble va permettre de caractériser cet antibiotique. C'est ainsi que seront étudiées :

1) **L'Activité anti-infectieuse in vitro,** qui va définir le « spectre antimicrobien » du produit étudié ;

2) **Le Cycle dans l'organisme de ce produit ;**

3) **La Toxicité générale** étudiée expérimentalement in vivo chez l'animal ;

4) **Les Réactions secondaires** du produit.

En conclusion de ces diverses études découleront les indications thérapeutiques qu'il convient d'assigner à cet antibiotique. Ainsi conduite, l'expérimentation de la DMCT a montré que ses propriétés générales sont dans l'ensemble semblables à celles de tous les antibiotiques du groupe des Tétracyclines. Elles en diffèrent cependant sur un certain nombre de points. Nous résumerons brièvement ces propriétés pharmacologiques générales du 10192 RP en nous attachant à souligner les différences que présente ce produit par rapport aux trois autres Tétracyclines.

I. — ACTION ANTI-INFECTIEUSE IN VITRO ET SPECTRE ANTIMICROBIEN DE LA DMCT

L'étude de l'activité anti-infectieuse d'un antibiotique effectuée in vitro cherche à déterminer le plus précisément possible l'activité bactériostatique ou bactéricide de cet antibiotique vis-à-vis des divers micro-organismes. On définit sous le nom de « Spectre antimicrobien » l'ensemble des micro-organismes de tous genres (Bactériacées, Spirilles, Spirochètes, Rickettsia, Ultravirus) sensibles à l'action de cet antibiotique. Les méthodes destinées à déterminer cette activité antimicrobienne sont diverses : **méthodes des stries sur gelose solidifiée** en boîte de Petri ; **méthode des rondelles de papier filtre** imbibées d'antibiotiques et placées à la surface de plaques de gelose solidifiées ; **méthode des cylindres de verre ou de métal** contenant des solutions d'antibiotiques à des concentrations diverses et légèrement enfoncées dans des plaques de gelose préalablement ensemencées ; **méthode des dilutions progressives d'antibiotiques** en milieux liquides.

Comme la Chlortétracycline, dont elle dérive, la DMCT est un antibiotique à large spectre s'étendant à de nombreuses espèces microbiennes. Qualitativement son activité antibactérienne est superposable à celle des autres Tétracyclines, mais quantitativement elle montre à l'égard d'un grand nombre de germes une activité plus importante que l'on retrouve dans l'expérimentation animale et qui est alors due à une concentration sanguine plus élevée et surtout plus durable. Si l'on compare, comme l'ont fait Hirsch et Finland, la sensibilité de nombreuses souches microbiennes (861 appartenant à 15 espèces différentes dans leur expérimentation) à l'égard de la DMCT et des trois autres antibiotiques du groupe des Tétracyclines, on constate :

1) Que le 10192 RP comparativement à la Chlortétracycline est plus actif sur la majorité des souches étudiées. Seules les souches de colibacilles montrent une sensibilité égale aux deux antibiotiques ;

2) Que le 10192 RP possède comparativement à l'Oxytétracycline une activité égale sur 45 % des souches étudiées, mais supérieure sur la majorité des autres.

3) Que le 10192 RP est plus actif que la Tétracycline sur la majorité des souches étudiées, à l'exception des souches résistantes de staphylocoques dorés.

II. — LE CYCLE DANS L'ORGANISME DE LA DMCT

Après administration par voie orale, le 10192 RP est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal, et cette absorption se montre dans l'ensemble meilleure que celle des autres antibiotiques du groupe. Arrivé dans le sang, le 10192 RP y donne des taux de concentration sanguine qui s'élèvent très vite. Ces taux sanguins obtenus en expérimentation animale et chez l'homme ont fait l'objet d'études minutieuses de la part des auteurs américains Sweeney, Kunin, Hirsch et Finland. Ceux-ci, comparant les taux obtenus avec la DMCT et les autres Tétracyclines, ont obtenus les résultats suivants :

— Une heure après l'absorption orale chacun de ces quatre antibiotiques est décelé dans le sang. A ce moment, le taux sanguin de la DMCT est légèrement inférieur à celui de la Tétracycline simple, mais supérieur à celui de la Chlortétracycline.

— Mais dans les heures qui suivent le taux sanguin obtenu avec le 10192 RP baisse beaucoup plus lentement que les taux respectifs des autres Tétracyclines, d'où un effet antibiotique plus stable et plus prolongé de la DMCT. C'est ainsi que Finland a constaté que quelques heures après l'ingestion de DMCT l'activité antibactérienne du sérum est quatre à huit fois supérieure à celle obtenue avec la Tétracycline et que vingt-quatre heures après elle est encore trois fois plus élevée.

— Par ailleurs, comparativement avec les autres Tétracyclines, la DMCT, utilisée à doses répétées, possède un effet d'accumulation du médicament. En effet Boger et Gavin, administrant à neuf malades une dose de 125 milligrammes de DMCT répétée quatre fois par jour, constatent que le cinquième jour la concentration sanguine est le double de celle du premier jour. Cette accumulation du médicament est en rapport, comme nous le verrons, avec la lenteur de son excrétion rénale et elle permet la diminution des doses de DMCT par rapport à celles des autres antibiotiques, en même temps qu'un effet antibiotique plus prolongé.

A partir du torrent circulatoire, le 10192 RP diffuse rapidement dans les différents liquides organiques : bile, salive, liquide céphalo-rachidien, liquide pleural et ascitique. La diffusion à travers la barrière hémoméningée a donné lieu à des dosages précis, de la part de Boger et Gavin. Chez 32 malades ayant reçu une dose unique de 500 milligrammes de DMCT, ils constatent que 6 heures après on trouve dans le liquide céphalo-rachidien des faibles doses de l'antibiotique (0,05 mcg/ml). 12 heures après, ce taux rachidien est un peu plus élevé (0,08 mcg/ml). Après une dose unique de 1 gramme de 10192 RP, la concentration dans le liquide céphalo-rachidien est, au bout de 4 heures, de 0,17 à 0,21 mcg/ml. De leurs études Boger et Gavin concluent que 10 % de l'activité antibiotique de la DMCT franchissent les méninges saines. Conformément à ce qu'on sait de la diffusion à travers la barrière hémomémingée de la plupart des autres antibiotiques, il est probable que ce passage méningé soit notablement accru lorsque les méninges sont le siège d'un processus inflammatoire.

L'élimination du 10192 RP s'effectue à la fois par la bile, l'intestin et le rein, qui rejettent le produit sous forme active.

— Dans le foie, le 10192 RP est d'abord concentré ; puis il est excrété par la bile, dans laquelle il atteint une concentration environ 30 fois supérieure à celle du sérum sanguin. Les concentrations les plus élevées apparaissent 2 à 7 heures après la prise orale du médicament et retombent ensuite lentement. D'une façon générale, cette excrétion biliaire de la DMCT est identique à celle des autres Tétracyclines.

— L'intestin constitue aussi une voie importante d'élimination de la DMCT. Outre la partie du médicament venant de la bile, on trouve dans les selles une partie directement éliminée par l'intestin. C'est ainsi qu'après administration par voie orale du médicament on retrouve 41 % de l'antibiotique dans les selles, alors qu'après administration par voie veineuse on n'en retrouve plus que 10 %.

— Le rein est la voie principale d'élimination de la DMCT dont on retrouve dans les urines 28 % de la dose administrée après ingestion, et 52 % après injection intraveineuse. L'étude comparative de l'élimination urinaire des quatre Tétracyclines est intéres-

sante, car elle montre que de ce point de vue la DMCT présente par rapport aux trois autres Tétracyclines des différences présentant un intérêt sur le plan thérapeutique. Des études des auteurs américains il résulte en effet :

1) Que les Tétracyclines passent rapidement dans l'urine à des taux élevés, le taux d'élimination urinaire de la Tétracycline et de la DMCT étant sensiblement plus importants que ceux de la Chlortétracycline et de l'Oxytétracycline.

2) Que des quatre antibiotiques la DMCT est celui qui, de loin, s'élimine le plus lentement, à tel point que Boger et Gavin retrouvent le médicament dans l'urine 96 heures après l'ingestion et notent encore sa présence 120 heures après. Cette lenteur de l'excrétion urinaire de la DMCT paraît liée à un ralentissement de la filtration glomérulaire qui explique l'accumulation sanguine du produit 5 jours après sa prise et la stabilité des taux sanguins. Cette longue excrétion urinaire du médicament sous une forme active est également d'un intérêt certain en thérapeutique anti-infectieuse urologique.

Pour résumer toutes ces études concernant la diffusion et l'excrétion de la DMCT, on peut rapporter les conclusions suivantes des auteurs américains qui ont procédé à ces recherches. « En utilisant la voie intraveineuse, la mi-temps, c'est-à-dire le moment où la concentration sanguine de l'antibiotique a diminué de moitié, est pour la DMCT de 129 % plus longue que celle de la Chlortétracycline, de 49 % plus longue que celle de la Tétracycline et de 38 % plus longue que celle de l'Oxytétracycline ».

III. — LA TOXICITE DE LA DMCT

L'étude de la toxicité de la DMCT a fait l'objet de nombreuses recherches expérimentales. Administrée par voie orale ou intraveineuse la DMCT n'a montré chez l'animal, même après emploi prolongé, aucune toxicité, aussi bien sur les fonction hépatiques ou rénales que sur la formule sanguine et les constantes biologiques. L'étude de la toxicité chronique chez le chien a montré qu'il fallait arriver à des doses très élevées atteignant 500 fois les doses thérapeutiques pour faire apparaître des troubles pathologiques. Chez l'homme, Boger et Gavin ont étudié systématiquement le comportement de la DMCT chez 82 vieux urinaires chroniques soumis à des doses de 1 gramme de médicament. Ils n'ont constaté qu'une légère élévation de l'azotémie chez 2 sujets pour lesquels leur âge et l'existence chez eux d'un certain degré d'insuffisance rénale expliquent suffisamment ces modifications du taux de l'urée.

IV. — LES REACTIONS SECONDAIRES A LA DMCT

Cette faible toxicité de la DMCT jointe à sa lente élimination urinaire qui permet de maintenir des taux sanguins prolongés avec une posologie inférieure à celle des autres Tétracyclines expliquent la bonne tolérance du médicament et la rareté des réactions secondaires observées avec les doses thérapeutiques usuelles.

1) Comme tous les antibiotiques du groupe des Tétracyclines, le 10192 RP est susceptible de provoquer des incidents d'intolérance digestive traduites par des nausées, des vomissements, de la diarrhée, des brûlures gastriques. Etudiant de ce point de vue le comportement de 80 malades traités respectivement par la Tétracycline simple et la DMCT, Finland, Kunin et Hirsch ne décèlent l'apparition de nausées et de diarrhée que chez 7 sujets soumis à la DMCT, alors que les troubles gastro-intestinaux étaient 2 fois plus fréquents avec la Tétracycline. Avec une dose quotidienne de 600 à 900 milligrammes de DMCT, représentant la dose thérapeutique efficace habituelle, les réactions digestives observées correspondent dans l'ensemble à celles qui se produisent avec une dose journalière de 1 gramme de Tétracycline.

2) Sur la flore intestinale tant qualitative que quantitative, l'influence de la DMCT utilisée à la dose quotidienne de 600 à 900 milligrammes se montre moins importante que celle provoquée par les autres Tétracyclines. Ces modifications de la flore et la survenue des troubles intestinaux sont plus importantes si la dose quotidienne de DMCT dépasse 1 gramme.

3) Une réaction secondaire exceptionnelle mais possible avec la DMCT comme avec certaines autres antibiothérapies peut survenir sous forme d'une photosensibilisation des sujets soumis au traitement. Cet incident, pratiquement inexistant avec les traitements de courte durée, est surtout à craindre après administration prolongée du médicament. Il nécessite la précaution d'éviter l'exposition à la grande lumière solaire pendant la durée du traitement.

CONCLUSIONS

En conclusion de cette étude pharmacologique du 10192 RP, nous pouvons résumer de la manière suivant les propriétés générales de cet antibiotique qui se caractérise :

1) Par une grande stabilité et la capacité de résister à la dégradation par de hautes températures en milieu acide ou alcalin ;

2) Par un large spectre antimicrobien superposable dans l'ensemble à celui des autres Tétracyclines mais plus actif quantitativement sur de nombreuses souches microbiennes ;

3) Par un pouvoir bactériostatique égal, sinon supérieur, à à celui des autres Tétracyclines et par un pouvoir bactéricide plus poussé sur diverses souches en particulier sur le staphylocoque doré ;

4) Par une bonne absorption au niveau de l'intestin, suivie d'une lente élimination rénale ;

5) Par une durée d'activité plus longue dans le sérum que celle des autres Tétracyclines et liée à la lenteur de l'élimination urinaire ;

6) Par une activité thérapeutique supérieure à égalité des doses à celle des autres Tétracyclines et due à la présence plus prolongée dans le sérum d'un taux efficace d'antibiotique. Ce qui permet de réduire le fractionnement du médicament à deux prises journalières ;

7) Par une tolérance générale accrue du fait de cette réduction de la posologie usuelle des Tétracyclines.

Ces propriétés théoriques du 10192 RP, qui lui confèrent avec un maximum d'efficacité le large spectre antimicrobien des antibiotiques du groupe des Tétracyclines, permettent d'assigner à ce nouvel antibiotique, tout au moins dans l'état actuel de l'expérimentation clinique, les indications thérapeutiques suivantes :

1) **En Otorhinolaryngologie et Stomatologie :**

Infections rhinopharyngées et amygdaliennes ;
Otites suppurées ;
Infections dentaires, abcès, kystes suppurés etc...

2) **En Pneumologie :**

Bronchites aiguës ;
Pneumonies avec ou sans bactériémie ;
Infections broncho-pulmonaires.

3) **En Urologie :**

Infections urinaires aiguës ou chroniques ;
Gonococcie.

4) **En Pathologie digestive :**

Infections gastro-intestinales diverses ;
Dysenterie bacillaire.

5) **En Pathologie infectieuse générale :**

Staphylococcies diverses ;
Streptococcies diverses ;
Brucelloses ;
Syndromes infectieux d'étiologie variée.

6) **En Dermatologie :**

Infections cutanées à germes sensibles.

7) Par ailleurs, le 10192 pourra, dans certaines affections, compléter ou prendre le relai d'un antibiotique spécifique dans les cas où celui-ci se heurte à une résistance acquise des germes en cause. Par exemple les Salmonelloses.

8) Il pourra enfin grâce à son large spectre antimicrobien et à sa faible toxicité servir d'antibiotique de protection au cours du traitement des hémopathies malignes ou du traitement corticothérapique.

Conduite de notre expérimentation clinique

Récemment introduite en France, la DMCT a fait l'objet en Amérique, depuis 1957, de quelques expérimentations cliniques, telles que celles de Myron et celles de Perry, qui ont surtout rapporté les résultats obtenus dans les infections génito-urinaires chroniques et dans les affections respiratoires. Au cours de ces derniers mois, nous avons procédé dans le service des maladies infectieuses du Centre hospitalier de Nice, sous la direction du docteur Lucien Lapeyre, à une étude clinique de ce nouvel antibiotique portant sur des syndromes infectieux d'étiologie plus variée que ceux des auteurs américains. Nos malades ont été choisis en fonction du recrutement de ce service qui reçoit toutes les maladies contagieuses et la plupart des maladies infectieuses traitées dans les hôpitaux de Nice. Par ailleurs, un certain nombre de malades présentaient à leur entrée des pyrexies dont le diagnostic n'avait pas été précisé faute d'exploration clinique et biologique suffisante et qui se sont avérées par la suite comme relevant d'affections viscérales diverses. C'est donc, peut-on dire, au « tout venant » de la pathologie infectieuse que s'adresse expérimentation.

Pour tous les malades traités par le 10192 RP, nous avons adopté les mêmes modalités d'application du médicament et les mêmes contrôles cliniques et biologiques destinés à apprécier sa tolérance, ses effets secondaires et sa toxicité éventuelle.

1) **Mode d'administration.**

Présenté sous forme de comprimés dosés à 150 milligrammes de chlorhydrate de Démétylchlortétracycline, le 10192 RP a été employé le plus souvent à la dose moyenne quotidienne de 600 milligrammes, soit de 4 comprimés répartis en 2 prises égales administrées à 12 heures d'intervalle. Plus rarement, cette dose a été portée pendant les premiers jours à 900 milligrammes en 3 prises, puis ramenée ensuite à la dose habituelle de 600 milligrammes. La durée du traitement a été variable et déterminée en fonction de la ténacité ou de la gravité de l'affection en cause.

2) **Thérapeutique complémentaire.**

Certains de nos malades n'ont reçu aucune des thérapeutiques complémentaires que l'on adjoint habituellement à toute antibiothérapie buccale prolongée : Apport vitaminique complémentaire, préparations à base de ferments lactiques. D'autres, plus nombreux, ont reçu une thérapeutique complémentaire sous forme de complexe vitaminique B ou de préparations destinées à faciliter la tolérance

digestive du médicament : phosphalugée, gélusil, bicarbonate de soude sous nitrate de bismuth.

3) **Surveillance du traitement.**

Tous nos malades en cours de traitement ont été soumis à une surveillance clinique quotidienne et à des contrôles biologiques portant sur les différentes fonctions de l'organisme.

a) Les fonctions rénales ont été régulièrement contrôlées par l'analyse cytochimique des urines et le dosage de l'urée sanguine. Nous avons de même étudié l'élimination urinaire du 10192 RP 24 et 72 heures après le début du traitement.

b) Les fonctions hépatiques ont été explorées au début du traitement et 10 jours après par les tests de floculation, le dosage du cholestérol et de la bilirubine sanguine.

c) Les fonctions hématopoiétiques ont été vérifiées par un hémogramme pratiqué 10 jours après le début du traitement.

d) Le retentissement du 10192 RP sur la flore intestinale a été contrôlé par l'étude de cette flore pratiquée au début du traitement et une semaine après. Dans certains cas, nous avons pratiqué de la même manière un contrôle de la flore de l'expectoration, de même que la recherche des germes par prélèvement pharyngé.

e) Enfin, nous avons dans certaines observations étudié le ionogramme pour déceler d'éventuelles modifications des électrolytes en relation avec la composante chlorée du 10192 RP.

f) Signalons aussi que, connaissant la possibilité de phénomènes de photosensibilisation, nous avons demandé à la plupart de nos malades de s'exposer volontairement à la lumière solaire pour apprécier dans quelle mesure ce risque peut intervenir au cours d'un traitement ne dépassant pas une quinzaine de jours. Cela nous fut facile car, sur la Côte d'Azur et pendant toute l'année, le soleil n'est pas particulièrement avare de ses rayons.

Nous avons traité dans ces conditions d'expérimentation et d'observation 80 malades atteints de maladies infectieuses diverses. L'analyse critique et les résultats de ces essais cliniques vont faire l'objet du chapitre suivant de notre travail.

Analyse critique et résultats de nos essais thérapeutiques avec la D.M.C.T.

Dans ce chapitre, où nous rapportons les résultats de nos essais thérapeutiques avec la DMCT, nous ferons d'abord une analyse critique de nos observations portant sur les circonstances étiologiques dans lesquelles nous avons eu recours à cet antibiotique, sur les modalités d'application du traitement et sur les incidents que nous avons pu observer au cours de celui-ci. Nous rendrons compte ensuite des résultats globaux de nos essais thérapeutiques envisagés sous l'angle des succès et des échecs, sous celui de la rapidité et de la qualité de la guérison et sous celui des résultats obtenus en fonction des différents germes pathogènes auxquels nous avons eu affaire. Nous pourrons ainsi à la lumière de nos constatations dégager la place que l'on peut actuellement assigner à la DMCT dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux.

I. — LES CIRCONSTANCES ETIOLOGIQUES

A) Nous avons traité au total 80 malades atteints d'infections variées qui, classées selon les affections en cause et par appareils, se décomposent comme suit :

1) **Affections otorhinolaryngologiques :**

5 cas d'angines érythématopultacées hautement fébriles avec adénopathies à germes divers : pneumocoque, staphylocoque, streptocoque ;

2 cas d'angines cryptiques à phénomènes locaux inflammatoires importants, dont une à pneumocoque et une à staphylocoque pathogène coagulase + ;

1 angine rouge érythémateuse aiguë à germe non précisé ;

2 cas de sinusite aiguë frontale, dont une à streptocoque et l'autre à bactériologie indéterminée ;

1 cas d'otite suppurée bilatérale avec surinfection à bacille pyocyanique ;

1 cas d'angine nécrotique à candida Albicans ;

1 angine phlégmoneuse à staphylocoque avec otite suppurée ouverte spontanément.

2) **Affections bronchopulmonaires et pleurales :**

6 cas de syndromes bronchitiques aigus fébriles, dont 1 chez un malade emphysémateux chronique.

4 cas de surinfection aiguë chez des malades présentant des affections broncho-pulmonaires chroniques (2 malades atteints de dilatation bronchique ; 1 malade atteint d'emphysème chronique ; 1 malade atteint de bronchite atrophique, séquelle d'intoxication par l'ypérite) ;

1 syndrome de condensation pulmonaire aigu d'évolution cyclique à pneumocoque.

1 syndrome de congestion pleuro-pulmonaire chez une femme de 77 ans, présentant par ailleurs une ostéoporose carentielle et sénile, et de bactériologie non précisée ;

1 pleurésie purulente à pneumocoque.

3) **Affections génito-urinaires :**

1 cas de pyélonéphrite aiguë chez une femme enceinte de six mois ;

1 cas de cystite aiguë par surinfection d'une sonde à demeure chez une malade paraplégique par myélite aiguë ;

1 cas d'orchite aiguë, d'origine colibacillaire ;

4 cas de cystite aiguë, d'origine colibacillaire ;

2 cas de gonococcie aiguë chez 2 sujets de sexe masculin confirmés bactériologiquement.

4) **Maladies infectieuses diverses :**

5 cas de scarlatine avec tableau clinique typique et présence de streptocoque hémolytique dans le rhino-pharynx ;

3 cas de rougeole, dont une avec complications broncho-pulmonaires ;

2 cas d'oreillons ;

3 cas de méningite ourlienne ;

3 cas de coqueluche ;

1 cas d'érysipèle de la face ;

2 cas de fièvre boutonneuse à Rickettsia Conori ;

4 cas de staphylococcie cutanée ;

1 cas de phlébite cérébrale consécutive à un furoncle de la joue ;

7 cas de syndromes infectieux divers.

5) **Affections virales :**

3 cas de syndromes grippaux saisonniers, dont 2 à germes divers de surinfection et 1 à virus grippal A ;

1 cas de syndrome broncho-pulmonaire avec exanthème morbilliforme vraisemblablement à virus APC ;

6) **Affections diverses.**

4 cas de cholécystite avec péricholécystite aiguë ;

1 cas de sigmoidite avec périsigmoidite aiguë, avec grosse réaction péritonéale localisée ;

5 cas où le 10192 RP a été systématiquement employé comme protection antibiotique d'un traitement corticothérapique prolongé chez des malades porteurs d'hémopathies malignes.

B) Parmi ces 80 malades, nous avons compté 35 femmes et 45 hommes, ces deux sexes étant répartis en 19 enfants, 48 adultes et 13 vieillards. Les âges extrêmes sont de 4 ans pour le malade le plus jeune et 85 ans pour le malade le plus âgé.

Le terrain sur lequel ont évolué ces diverses maladies infectieuses a été lui-même très varié. 58 malades ne présentaient aucun antécédent notable et offraient à l'aggression microbienne un terrain normal. 22 malades au contraire étaient porteurs de tares diverses plus ou moins anciennes ou d'insuffisances viscérales dont il fallait tenir compte dans la conduite de la thérapeutique. Parmi ces tares diverses, il faut noter :

2 diabètes, dont un grave ;

2 cirrhoses éthyliques avec atteinte sérieuse de la cellule hépatique, confirmée biologiquement, et dont une s'accompagnait d'un syndrome polynévritique ;

3 syndromes ulcéreux gastro-duodénaux anciens ;

1 insuffisance cardiaque grave chez un ancien tuberculeux pulmonaire stabilisé ;

5 malades étaient porteurs d'affections incurables : cancers leucose chronique. Ce sont ceux pour lesquels le 10192 RP a été employé surtout dans un but de protection du traitement corticothérapique ou antimitotique.

1 ostéoporose carentielle et sénile chez une femme de 77 ans ;

1 syndrome colitique chronique ;

3 malades atteints de troubles dyspeptiques au long cours : lenteur de digestion, aérophagie, brûlure gastrique sans traduction radiographique évidente aussi bien gastro-intestinale que vésiculaire.

3 tuberculeux pulmonaires, dont un porteur d'un pneumothorax ancien présentait par ailleurs une azotémie à 0,95.

C) Envisagées sous l'angle de l'agent pathogène directement responsable de nos syndromes infectieux, nos 80 observations permettent de distinguer trois groupes :

1) **Le premier groupe** comprend les cas où un germe figuré précis et spécifique a pu être affirmé, soit par des épreuves biologiques indiscutables, soit par un tableau clinique typique. 32 cas entrent dans cette catégorie.

3 cas de coqueluche typique permettant d'incriminer sur la seule clinique le bacille de Bordet Gengou ;

1 cas d'érysipèle de la face où le tableau clinique affirme l'intervention du streptocoque ;

4 angines à pneumocoques ;

4 angines à staphylocoque ;

1 angine à candida Albicans ;

1 sinusite à streptocoque hémolytique A ;

1 otite à pyocyanique ;

5 scarlatines typiques cliniquement avec présence de streptocoque hémolytique dans la gorge, dans 2 cas ;

1 pyélonéphrite aiguë à colibacilles ;

4 staphylococcies cutanées ;

1 phlébite cérébrale à staphylocoque ;

1 pleurésie purulente à pneumocoque ;

1 syndrome de congestion pulmonaire à pneumocoque ;

2 cas de Rickettsiose avec tableau clinique complet de la fièvre boutonneuse méditerranéenne et séro-diagnostic positif pour le Protéus X-19 ;

2 cas de gonococcie masculine.

2) **Le deuxième groupe** comprend les cas où l'étiologie virale ne peut être mise en doute, soit que le virus en cause intervienne seul, soit qu'il s'associe à des germes d'infection secondaire. On y compte 10 cas :

3 cas de virus rougeoleux avec tableau clinique typique avec, dans 2 cas, complications broncho-pulmonaires ;

1 cas d'affection virale à virus APC ;

5 cas d'oreillons, dont 3 avec syndrome méningé net ;

1 syndrome grippal avec réaction de Hirtz positive pour le virus grippal A.

3) **Le troisième groupe** comprend les observations où l'origine infectieuse de la pyrexie ne fait aucun doute, mais où ni le tableau clinique ni les autres investigations n'ont permis de mettre en évidence un germe précis. Dans certains cas, cependant, on peut suspecter avec vraisemblance l'intervention de certains germes : ce groupe comprend 33 cas :

4 cas de cholécystite aiguë, dont 2 avec péricholécystite et réaction inflammatoire plus ou moins étendue de voisinage, pour

lesquelles les germes intestinaux habituels de la flore intestinale ont certainement joué le rôle principal, colibacilles, staphylocoque, etc. ;

13 syndromes infectieux pulmonaires aigus isolés, de type grippal saisonnier ou survenant chez des bronchiteux ou emphysémateux chroniques. Ici les germes habituels des surinfections des voies aériennes sont certainement en cause : pneumocoque, pneumobacille, de Friedlander, streptocoque, etc. ;

1 cas d'angine aiguë ;

1 cas de sinusite aiguë ;

5 cas de cystite aiguë d'origine très vraisemblablement colibacillaire ;

1 cas de sigmoidite avec périsigmoidite étendue à germes intestinaux ;

1 orchite aiguë vraisemblablement colibacillaire ;

7 cas de syndromes infectieux divers, d'origines indéterminée.

4) **Enfin un quatrième groupe** de malades est constitué par 5 cas où le 10192 RP a été employé comme couverture systématique d'un traitement corticothérapique ou antimitotique.

II. — LES MODALITÉS D'APPLICATION DU 10192 RP CHEZ NOS MALADES

L'emploi que nous avons fait du 10192 RP nous permet de diviser nos malades en trois groupes selon que ce médicament a été utilisé seul, ou bien associé à d'autres agents anti-infectieux, ou bien substitué à d'autres antibiotiques initialement mis en œuvre.

1er GROUPE : **10192 RP utilisé à l'exclusion de tout autre antibiotique.** Ce groupe comprend 49 malades, qui présentaient les affections suivantes :

9 affections otorhinolaryngologiques ;

3 staphylococcies ;

9 affections pulmonaires aiguës ;

4 cas de scarlatine ;

1 cas d'orchite aiguë ;

3 cas de coqueluche ;

2 cas d'oreillons ;

3 syndromes infectieux divers ;

5 cas de cystite aiguë ;

2 cas de fièvre boutonneuse ;

1 cas d'érysipèle de la face ;

2 cas de gonococcie masculine ;

5 cas de couverture d'un traitement corticothérapique.

II[e] GROUPE : **10192 RP employé en association avec d'autres antibiotiques.** Le 10192 RP a été utilisé ici en renfort ou en complément d'autres agents anti-infectieux en raison de la sévérité de l'affection qui nécessitait une antibiothérapie mixte. 18 malades entrent dans cette catégorie :

1 cas de rougeole avec complications pulmonaires ;

3 cas d'oreillons avec syndrome méningé ;

2 cas de cholécystite aiguë ;

1 cas de thrombophlébite cérébrale ;

1 cas de scarlatine grave ;

1 cas de pleurésie purulente ;

1 otite à pyocyanique ;

2 angines à pneumocoque ;

1 angine phlégmoneuse à staphylocoque ;

1 congestion pulmonaire à pneumocoque ;

2 affections pulmonaires aiguës ;

1 cas de sigmoidite aiguë ;

1 cas de staphylococcie cutanée étendue.

III[e] GROUPE : **10192 RP utilisé après échec d'une antibiothérapie initialement mise en œuvre.** Ce groupe comprend 13 cas :

2 cas de cholécystite aiguë ;

2 cas de syndromes infectieux divers ;

1 cas de pyélonéphrite aiguë à colibacilles ;

3 syndromes broncho-pulmonaires aigus et sévères ;

2 rougeoles compliquées de surinfection broncho-pulmonaire ;

3 cas d'affections pulmonaires aiguës diverses.

Dans tous ces cas, le 10192 RP fut administré per os en 2 prises journalières, à la dose de 600 milligrammes par jour, plus rarement de 900 milligrammes, exceptionnellement de 1 200 milligrammes. La durée totale du traitement a été de 4 jours pour le traitement le plus court et de 23 jours pour le traitement le plus long. La dose maxima reçue a été de 24 grammes.

Par ailleurs, le 10192 RP fut employé 35 fois sans aucun traitement adjuvant complémentaire ; 15 fois avec des ferments lactiques et des vitamines du complexe B ; 10 fois avec du gélusil, 10 fois avec du phosphalugel, 6 fois avec du bismuth ; 4 fois avec du bicarbonate de soude.

III. — LES INCIDENTS DU TRAITEMENT ET SA SURVEILLANCE

Nous avons porté une attention particulière à la façon dont a été toléré le médicament, en surveillant notamment les incidents digestifs si souvent rencontrés au cours de l'antibiothérapie par voie orale. Chez les 31 malades où le 10192 RP fut employé seul, nous avons constaté quelques signes d'intolérance digestive dans 5 cas : simples nausées (2 fois), nausées et vomissements (3 fois), diarrhée (2 fois), auxquels il faut ajouter 1 cas où la prise du médicament s'est accompagnée de sueurs. Mais ce malade traité au 10192 RP pour une angine aiguë, localement sévère, présentait par ailleurs une mélitococcie traitée depuis quelques temps dans le service. On peut se demander s'il ne s'est pas agi, à l'occasion de cette infection intercurrente, d'un réveil mélitococcique expliquant ce syndrome sudoral. Ces troubles digestifs sont restés dans l'ensemble de peu d'importance et n'ont nécessité l'interruption du traitement que dans un seul cas, chez un malade d'ailleurs porteur d'un cancer du colon avec infection péricolique secondaire. Dans quelques autres cas, nous avons noté un certain degré de pyrosis accompagné d'un léger état nauséeux qui n'ont eu aucune influence sur la conduite du traitement.

Nous avons également surveillé de près les réactions cutanéo-muqueuses toujours possibles avec toute antibiothérapie. Nous n'avons noté aucune réaction allergique cutanée ni aucun phénomène prurigineux. Nous avons aussi surveillé l'apparition de phénomènes de photosensibilité décrits par Trafton. Loin de soustraire nos malades à la lumière solaire, nous leur avons au contraire conseillé de s'exposer aux rayons solaires. Nous n'avons noté aucun incident de photosensibilisation.

La toxicité générale du 10192 RP, a fait l'objet d'une surveillance portant sur les fonctions rénales, hépatiques et sanguines, régulièrement explorées biologiquement. Cette surveillance a été particulièrement stricte chez nos malades soumis à une cure prolongée. Aucune de ces fonctions n'a manifesté la moindre défaillance attribuable au médicament, même chez les malades porteurs de tares diverses. Les 19 enfants de nos observations n'ont également présenté aucun phénomène de toxicité.

Enfin nous avons vérifié si la présence d'ions Cl dans le 10192 RP pouvait avoir une influence sur la chlorémie au cours des traitements dépassant une quinzaine de jours. Nous avons, dans ce but, pratiqué des ionogrammes chez 13 de nos malades. Tous se sont montrés normaux. Trois d'entre eux révèlaient un taux de chlore à la limite supérieure de la normale. La réserve alcaline est toujours restée normale.

IV. — ANALYSE DE NOS RESULTATS

1) Nos résutats globaux classés en succès et échecs observés chez nos 80 malades ont été les suivants :

Pour les malades ayant reçu le 10192 RP seul :

1 échec ;

48 succès.

Pour les malades ayant reçu le 10192 RP en association avec d'autres antibiotiques :

2 échecs ;

16 succès.

Pour les 13 malades chez lesquels le 10192 RP ne fut employé qu'après échec des autres antibiotiques :

2 échecs ;

11 succès.

2) Avant de commenter les succès attardons-nous un instant sur nos échecs :

Le premier cas concerne un sujet porteur d'une carcinome d'origine glandulaire métastasé secondairement au foie. Le 10192 RP fut employé ici comme couverture d'un traitement antimitotique. L'apparition de troubles digestifs sérieux : nausées, vomissements n'a pas permis de continuer l'administration du 10192. Il faut souligner toutefois que l'affection causale entrait pour la plus grande part dans le déterminisme de ces troubles digestifs.

Le 2e cas est celui d'une jeune fille de 28 ans présentant un syndrome infectieux sévère avec arthalgies fugaces. Des antécédents certains de RAA firent d'abord considérer cette pyréxie comme d'origine rhumatismale et entreprendre un traitement par pénicilline et corticothérapie. L'échec de ce traitement et les explorations biologiques qui ne confirmèrent pas l'étiologie envisagée conduisirent à interrompre cette première thérapeutique et à lui substituer un traitement par le 10192 RP. Celui-ci, se montrant inopérant au bout de 5 jours, fut à son tour abandonné pour une cure de chloromycétine, qui amène lentement en plus de 15 jours la défervescence thermique. Ajoutons que malgré des explorations biologiques répétées, aucune étiologie précise ne put être mise en évidence dans cette observation.

Le 3e cas concerne un homme de 68 ans, porteur d'une cirrhose éthylique, entré dans le service pour une affection broncho-pulmonaire aiguë. Tous les antibiotiques mis en œuvre, y compris le 10192 RP, restèrent sans effet sur ce syndrome infectieux qui fut suivi rapidement d'une décompensation de la cirrhose. Celle-ci évolua vers un coma hépatique terminal avec délirium tremens, emportant le malade en quelques jours.

Le 4e cas est celui d'un homme de 65 ans, colitique chronique connu, admis dans le service pour des phénomènes infectieux en rapport avec une surinfection d'une dilatation bronchique ancienne. Soumis d'emblée à un traitement par le 10192 RP, celui-ci dut être rapidement abandonné devant l'apparition d'une diarrhée. Là encore,

les troubles intestinaux chroniques présentés par le malade ont certainement eu leur part dans la genèse de ces accidents intestinaux.

Le 5e cas concerne un vieillard de 85 ans présentant un syndrome infectieux resté indéterminé, mais dont l'azotémie à 0,95 à son entrée s'éleva progressivement et finit par emporter la malade dans un tableau d'insuffisance rénale. Tous les antibiotiques, y compris le 10192 RP, restèrent sans effet.

3) Envisagés suivant la rapidité de la chute thermique obtenue sous l'action du traitement, nos succès peuvent être classés en deux groupes :

a) **Les chutes thermiques rapides** que nous fixerons conventionnellement aux 4 premiers jours après l'administration du médicament. Ce groupe comprend 56 malades parmi lesquels

15 sont devenus apyrétiques au 2e jour ;
26 sont devenus apyrétiques au 3e jour ;
15 sont devenus apyrétiques au 4e jour.

b) **Les chutes thermiques plus lentes** où la température n'est redevenue normale qu'après le 5e jour. Ce groupe comprend 24 cas parmi lesquels :

6 cas avec apyrexie au 5e jour ;
8 cas avec apyrexie au 6e jour ;
6 cas avec apyrexie au 7e jour ;
4 cas avec apyrexie au-dela du 8e jour.

4) Les résultats obtenus avec le 10192 RP en fonction des différents germes sont plus intéressants à analyser, car ils vont nous permettre d'apprécier exactement la valeur du 10192 RP en thérapeutique anti-infectieuse.

Staphylococcie. — Le staphylocoque constitue l'agent pathogène principal ou intervient en association avec d'autres germes dans un certain nombre de nos observations. Nous avons en particulier observé une véritable petite épidémie d'angines aiguës pseudo-membraneuses à staphylocoque pathogène coagulase + et fermentant le mannitol. Dans ces cas, comme dans 4 observations de staphylococcie cutanée étendue, le 10192 RP employé seul a rapidement amené la stérilisation de ces foyers staphylococciques. Par ailleurs, dans un cas de phlébite cérébrale consécutive à un gros furoncle de la joue avec syndrome neurologique hémiparétique, le 10192 RP associé aux autres antibiotiques à apporté dans la lutte contre ce germe particulièrement virulent un renfort sérieux et amené finalement une guérison sans séquelles.

Streptococcies: — Le streptocoque a été à l'origine des phénomènes infectieux dans 12 de nos observations, soit qu'il intervienne seul (5 cas de scarlatine avec présence de streptocoque hémolytique dans la gorge, 1 cas d'érysipèle de la face, 1 cas de sinusite

aiguë à streptocoque), soit qu'il intervienne en association avec d'autres germes (5 cas d'angine aiguë érythémato-pultacée avec présence de streptocoque seul ou associé à d'autres pyogènes). Dans tous ces cas, le 10192 RP employé le plus souvent seul a exercé une action rapide et particulièrement efficace, amenant une guérison clinique sans incidents et une disparition complète des germes au niveau des foyers infectieux originels.

Pneumococcies. — Le pneumocoque intervient souvent dans nos observations : 2 angines aiguës à pneumocoques avec ses caractères classiques d'inflammation locale importante, de début explosif, d'évolution hautement fébrile ; 1 pleurésie purulente à pneumocoque ; 1 syndrome de condensation pulmonaire aigu pneumococcique. Dans de nombreux autres cas, nous l'avons trouvé associé à d'autres germes : 5 cas d'angine aiguë érythémato-pultacée localement graves ; 10 syndromes d'infection broncho-pulmonaire primitifs ou compliquant une broncho-pneumopathie chronique. Employé seul ou dans les cas particulièrement sévères en association avec d'autres antibiotiques, le 10192 RP nous a paru avoir sur le pneumocoque une action efficace en général relativement rapide, avec des doses ne dépassant pas 600 milligrammes par jour.

Colibacillose. — Nous avons trouvé le colibacille à l'origine d'un certain nombre de nos observations. Il s'agissait le plus souvent d'infections génito-urinaires : 5 cas de cystite aiguë ; 1 cas de pyélonéphrite aiguë ; 1 cas d'orchite aiguë colibacillaire. Par ailleurs, le colibacille est certainement intervenu à titre de germe associé dans 4 cas de cholécystite aiguë avec importante réaction péricholécystique et dans 1 cas de sigmoidite, avec grosse réaction péritonéale de voisinage. La bonne excrétion rénale du 10192 RP, jointe à la longue durée de l'élimination urinaire de cet antibiotique, nous ont permis d'obtenir dans tous ces cas une amélioration rapide des symptômes cliniques et en particulier la guérison de notre cas d'orchi épididymite dans un délai d'une quinzaine de jours.

Gonococcie. — 2 cas de gonococcie masculine avec présence de gonocoques sur le frottis uréthral ont été traité par le 10192 RP employé seul à la dose de 900 milligrammes par jour pendant 6 jours. L'arrêt de l'écoulement à la fin d u 2^{e} jour et la guérison au 4^{e} jour nous a montré l'efficacité du 10192 RP sur le diplocoque de Neisser. 5 mois après, les 2 malades n'avaient présenté aucun réveil de leur gonococcie.

Bacille de Bordet-Gengou. — 3 cas de coqueluche ont été traités par le 10192 RP employé comme seul antibiotique. Ces 3 cas ont évolué très simplement sans complications pulmonaires, alors que le syndrome infectieux des premiers jours était rapidement jugulé.

Rickettsioses. — 2 cas de fièvre boutonneuse méditerranéenne avec séro diagnostic positif pour le proteus X 19 ont reçu pour

tout traitement le 10192 RP. Là encore, l'évolution fut rapidement favorable avec disparition du syndrome infectieux en 48 heures, et guérison de l'exanthème au 4e jour.

Viroses. — Un certain nombre d'affections à virus entrent dans nos observations : syndromes grippaux saisonniers, ou à virus grippal A, 3 rougeoles, dont 2 avec des déterminations broncho-pulmonaires ; 1 cas de virose à virus APC ; 5 cas d'oreillons, dont 3 avec syndrome méningé. Dans tous ces cas, le 10192 RP a rempli le rôle qu'on lui demandait, à savoir permettre une évolution simple à l'abri des surinfections et une guérison sans complications.

V. — LA PLACE DE LA DMCT EN THERAPEUTIQUE

De ces essais cliniques, nous pouvons conclure que la DMCT occupe dans le groupe des Tétracyclines une place intéressante. La large expérimentation que nous avons faite de cet antibiotique a confirmé les propriétés théoriques que l'étude expérimentale avait permis de lui reconnaître : Large éventail antimicrobien. Taux sériques élevés stables et durables liés à une absortion intestinale de bonne qualité et à une lente élimination urinaire. Doses efficaces relativement réduites se situant entre 600 et 900 milligrammes par jour. Toxicité nulle à ces doses. Bonne tolérance.

Ces propriétés permettent de donner à la DMCT une place de choix dans l'arsenal thérapeutique anti-infectieux et de lui reconnaître les indication suivantes confirmées par notre expérimentation :

1) Par son activité sur les germes habituels des infections des voies aériennes, aussi bien dans le domaine de l'otorhinolaryngologie et de la stomatologie que dans celui de la pneumologie, le 10192 RP est un antibiotique commode et efficace dans les infections rhino-pharyngées amygdaliennes, otitiques et dentaires, de même que dans les infection broncho-pulmonaires diffuses ou en foyers.

L'action sur la flore de l'expectoration vérifiée chez certains de nos malades de même que les ensemencements rhino-pharyngés nous ont montré la valeur de cet antibiotique dans ces diverses indications. Au cours de la coqueluche, la DMCT permet d'éviter les complications pulmonaires dues au bacille de Bordet-Gengou lui-même ou à des germes de surinfection.

2) Dans les fièvres éruptives et au cours des autres viroses s'il est difficile de reconnaître au 10192 RP une action sur les virus eux-mêmes, cet antibiotique permet par contre de juguler les germes d'infection secondaire qui jouent un rôle important dans la plupart des complications de ces affections.

3) Dans les streptococcies, l'action du 10192 RP nous a paru particulièrement nette. Tous les cas où nous avons pu mettre en évidence le rôle de streptocoque ont rapidement réagi à cet antibiotique et les contrôles bactériologiques ont montré une stérilisation rapide du foyer streptococcique original.

4) Dans les staphylococcies, dont on connaît la facilité d'adaptation et de résistance aux différents agents anti-infectieux, le 10192 RP constitue une arme supplémentaire qui s'est montrée efficace dans les staphylococcies cutanées et qui dans les généralisations par voie sanguine de l'affection doit apporter sa contribution aux autres antibiotiques majeurs.

5) Dans les Rickettsioses, surtout dans celles que l'on observe couramment en France : la fièvre boutonneuse méditerranéenne et la fièvre Q, le 10192 RP constitue une thérapeutique efficace qui dans nos 2 observations a amené une guérison rapide.

6) Dans les infections génito-urinaires, le 10192 RP, grâce à sa lente mais importante élimination urinaire sous forme de produit actif, assure une bonne désinfection de l'appareil génito-urinaire, en particulier sur les localisations colibacillaires. Il en est de même pour les germes intestinaux que l'on trouve à l'origine des infections des voies biliaires et de la vésicule ou de certaines infections intestinales.

CONCLUSIONS

Nous avons procédé dans le Service des maladies infectieuses du Centre hospitalier de Nice à l'expérimentation clinique d'un nouvel antibiotique obtenu à partir d'une souche mutante de streptomyces auréofaciens : la Déméthylchlortétracycline ou 10192 R P.

Récemment introduit en France mais étudié en Amérique depuis 1957, ce nouveau produit fait partie du groupe des Tétracyclines dont il possède le large spectre antimicrobien. Son étude pharmacologique fait ressortir par rapport aux autres antibiotiques de ce groupe les avantages suivants :

— Pouvoir bactéricide plus poussé sur la plupart des souches microbiennes ;

— Meilleure absorption intestinale, suivie d'une élimination rénale beaucoup plus lente, assurant dans le sérum des taux d'antibiotique plus élevés et surtout plus durables ;

— Possibilité d'utiliser des doses plus réduites que celles habituellement employées avec les Tétracyclines, et possibilité de réduire l'administration du médicament à deux prises journalières ;

— Tolérance accrue et toxicité diminuée du fait de la réduction des doses.

Nos essais ont porté sur 80 malades atteints de syndromes infectieux divers. Sauf quelques exceptions, nos malades ont reçu une dose quotidienne de 600 milligrammes, associée le plus souvent à une thérapeutique complémentaire (ferments lactiques, complexe vitaminique B, Topiques gastro-intestinaux). Des contrôles réguliers portant sur les fonctions hépatiques, rénales, hématopoiétiques, de même que sur les modifications de la flore intestinale ont été faits chez tous nos malades. Suivant la sévérité de l'infection en cause, le 10192 R P a été utilisé seul (49 cas) ou en association avec d'autres antibiotiques (31 cas).

Les résultats globaux de notre expérimentation peuvent se résumer de la façon suivante :

— Pour les 49 malades ayant reçu le 10192 RP comme seul antibiotique, nous relevons 48 succès et 1 échec ;

— Pour les 18 malades chez lesquels le 10192 RP a été associé à d'autres antibiotiques, nous notons 16 succès et 2 échecs ;

— Pour les 13 malades pour lesquels le 10192 R P ne fut administré qu'après échec d'autres antbiotiques, nous comptons 11 succès et 2 échecs.

Chez nos 80 malades, nous n'avons noté aucune manifestation de toxicité. Les fonctions hépatiques, rénales, hématopoiétiques et les diverses constantes biologiques n'ont subi aucune modification. La tolérance gastro-intestinale du 10192 R P a été bonne dans l'ensemble et les quelques incidents mineurs de tolérance gastrique n'ont nécessité l'arrêt du traitement que dans un seul cas. Malgré une exposition solaire prolongée nous n'avons noté aucune manifestation de photosensibilisation signalée par quelques auteurs américains.

Compte tenu des propriétés thérapeutiques du 10192 R P telles qu'elles ressortent de l'étude expérimentale en laboratoire, et de nos résultats en clinique humaine, la place que l'on peut assigner à cet antibiotique en thérapeutique infectieuse est la suivante :

a) Par son activité sur les germes habituels des infections des voies aériennes, le 10192 R P constitue un antibiotique de choix en oto-rhino-laryngologie, stomatologie et pneumologie.

b) Par son action sur les germes d'infection secondaire, il permet au cours des fièvres éruptives et des différentes viroses une évolution simple à l'abri des surinfections.

c) Le 10192 R P par son action nette et efficace sur le streptocoque constitue un bon traitement des différentes streptococcies, y compris la scarlatine.

d) Dans les staphylococcies, le 10192 R P, efficace sur les staphylococcies cutanées, apporte dans les généralisations sanguines de ces affections une aide précieuse aux autres antibiotiques majeurs.

e) Dans les infections génito-urinaires, dans les infections à germes intestinaux du tractus gastro-intestinal ou des voies bilaires, où le coli-bacille joue le rôle principal, le 10192 R P assure une désinfection d'excellente qualité.

f) Dans les Rickettsioses que l'on observe en France et particulièrement dans les régions méditerranéennes, le 10192 R P constitue un antibiotique de choix assurant une guérison rapide et simple.

OBSERVATIONS

(Pour ne pas allonger le texte, nous ne transcrivons ici que 25 de nos observations choisies au hasard parmi nos 80 malades.)

OBSERVATION N° 1

M. Lop... Carmelo, 54 ans, a présenté, 48 heures avant son entrée à l'hôpital, des douleurs dans la région des bourses avec température à 39° et rougeur du scrotum. A l'examen, bourse rouge œdématiée ; le palper est douloureux. On sent un épididyme augmenté de volume, surtout au niveau de la tête et de la queue. Le testicule est augmenté de volume, de consistance normale et très douloureux à la palpation. Les urines sont d'aspect normal. Il n'y a aucun antécédent bacillaire. Pas d'oreillons en évolution. Pas de gonococcie actuelle.

BILAN BIOLOGIQUE

F. N. : 4 300 000 GR, 8 000 GB.

B. W. : négatif.

Urines : Pus. Pas d'autres éléments anormaux. Pas de germes à l'examen direct. Recherche du BK négative par examen direct, culture et inoculaton.

DIAGNOSTIC

Orchi-épidymite d'origine vraisemblablement colibacillaire.

TRAITEMENT — EVOLUTION

10192 : 600 mg par jour.

Associé à partir du 8e jour à Cortancyl 20 mg.

Evolution favorable et disparition des signes généraux et des signes locaux en 6 jours. La persistance d'un œdème scrotal fait entreprendre une corticothérapie qui amène rapidement sa disparition. Bonne tolérance digestive et générale du 10192 RP sans adjonction de ferment lactique ni de vitaminothérapie.

OBSERVATION N° 2

M. Mar... Paul, 65 ans, entre dans le service pour érysipèle de la face dont le début remonte à 48 heures : frissons intenses, malaise général, courbatures, température brusquement à 40° céphalées.

24 heures après ce début, apparition d'une plaque érysipèlateuse localisée à la face, de part et d'autre du nez, en aile de papillon, écarlate, chaude, douloureuse avec bourrelet périphérique. Adénopathies sous angulo-maxillaires et préauriculaire droites. Le reste de l'exament est négatif. Pas de porte d'entrée appréciable.

BILAN BIOLOGIQUE

F. N. : GR : 5 600 000, GB : 10 000.

Urée sanguine : 0,51.

Glycémie : 0,80.

Urines normales.

THERAPEUTIQUE — EVOLUTION

10192 RP : 900 mg (8 comprimés par jour).

Chute de la température au 3e jour. Régression rapide de la lésion locale avec guérison complète en 7 jours. Excellente tolérance digestive et générale du 10192 RP.

OBSERVATION N° 3

M^lle Bol..., Anne-Marie, 17 ans, entre à l'hôpital pour suspicion de scarlatine. Elle présente depuis 48 heures un syndrome infectieux avec angine, suivi d'une éruption de type scarlatiniforme. La langue est rouge. L'examen est par ailleurs négatif.

BILAN BIOLOGIQUE

N. F. : GR : 4 300 000, GB : 12 000.
Glycémie : 0,80.
Azotémie : 0,42.
Urines normales.

Un prélèvement de gorge montre la présence exclusive d'un streptocoque hémolytique qui affirme le diagnostic de scarlatine confirmé par une desquamation ultérieure.

BILAN THERAPEUTIQUE — EVOLUTION

Traitement : 10192 RP, 600 mg par jour associé à du gélusil. Evolution rapidement favorable et simple vers la guérison sans complication. Une nouvelle recherche de streptocoque hémolytique dans la gorge se montre négative après 10 jours. Excellente tolérance de 10192 RP.

OBSERVATION N°4

M. Jacques Pio..., 25 ans, est admis à l'hôpital pour un syndrome infectieux d'apparition rapide avec douleurs pharyngées et dysphagie. L'examen somatique général ne révèle aucun symptôme pathologique, mais l'examen de la gorge montre l'existence d'une angine érythémato-pultacée avec des fausses membranes et des phénomènes inflammatoires locaux importants. Il existe des adénopathies sous angulo-maxillaires et cervicales douloureuses ainsi que des otalgies encore discrètes. Le prélèvement pharyngé monte du staphylocoque doré pathogène à l'état pur. Ce malade reçoit pour tout traitement 600 milligrammes de 10192 RP en 2 prises quotidiennes. La tolérance digestive est excellente. 48 heures après son entrée à l'hôpital, les douleurs de l'oreille droite s'accentuent et une otite suppurée s'ouvre spontanément et va entraîner un écoulement qui va se poursuivre pendant 2 jours. Après une semaine de traitement, la guérison est complète : la gorge est entièrement nettoyée, la suppuration de l'oreille est tarie sans autre traitement ni intervention.

En résumé : Angine érythémato-pultacée d'allure phlegmoneuse à staphylocoque avec otite aiguë suppurée. Traitement par 10192 RP employé seul. Guérison après 8 jours de traitement. Excellente tolérance digestive du médicament.

OBSERVATION N° 5

M. Végislas Sim..., 25 ans, en bonne santé habituelle, est admis dans le service pour une température élevée avec angine aiguë d'allure cryptique avec lésions de stomatite diffuse. L'examen somatique est par ailleurs négatif, de même que les examens biologiques. Le prélèvement pharyngé sur milieu de Loëffler montre le développement de souches de cocci gram positif qu'on identifie comme étant du pneumocoque et du staphylocoque associés à des coccis gram négatif du type catarralis. Dans le nez, le prélèvement a montré le développement d'un staphylocoque. Ce malade est mis à un traitement par le 10192 RP à la dose quotidienne de 600 milligrammes, La tolérance est bonne, et la guérison totale en 5 jours.

OBSERVATION N° 6

M^lle Paule Vel..., 15 ans, présente une angine rouge avec points blancs, adenopathies cervicales et syndrome infectieux d'apparition brutale. L'examen somatique ne montre qu'une importante inflammation de la gogre avec présence

de pneumocoque et de staphylocoque doré. Cette jeune malade est soumise à un traitement par le 10192 RP employé seul qui amène la guérison complète en 48 heures et qui est arrêté au bout de 4 jours. Excellente tolérance du médicament.

OBSERVATION N° 7

Le Jeune Jean Aud..., âgé de 19 ans, entre dans le service pour fièvre éruptive dont le début remonte à 5 jours. Ce malade présente un syndrome infectieux avec température à 39° 7 et un certain degré d'abattement, et on remarque sur le thorax et sur le dos une éruption morbilliforme faite de nombreuses petites macules. Les yeux sont légèrement infectés, la gorge est rouge et est le siège d'un enduit blanchâtre peu adhérent et peu cohérent. Il n'y a pas d'adenopathies. L'auscultation pulmonaire montre quelques signes de trachéo-bronchite diffuse. Le reste de l'examen somatique ne montre rien de particulier. Le diagnostic de rougeole serait retenu si nous n'avions déjà traité ce jeune homme quelques années auparavant pour une rougeole certaine. A noter que ce malade n'a reçu aucun traitement antibiotique avant son entrée à l'hôpital.

BILAN BIOLOGIQUE

F. N. : GR . 5 200 000, GB : 8 000 avec 87 % de polynucléaires neutrophiles.

Azotémie : 0,58.

Glycémie : 1,15.

Un prélèvement pharyngé révèle l'existence de staphylocoque blancs ne présentant aucun caractère biologique pathogène.

Le séro diagnostic de Weil-Felix est négatif.

Une hémoculture est négative.

TRAITEMENT — EVOLUTION

On soumet d'abord ce malade à un traitement par de la tétracycline et de l'oléandomycine, puis devant la persistance de la fièvre on institue un traitement par 10192 RP. La fièvre tombe progressivement pour atteindre 37 le 4e jour de ce nouveau traitement. L'éruption plus lente à s'estomper disparaît au 8e jour. Les phénomènes trachéo-bronchiques et la toux s'amendent à partir du 5e jour. 9 jours après son entrée, ce malade quitte le service entièrement guéri.

En résumé : Devant ce tableau clinique défini par une angine avec signes trachéo-bronchiques diffus associé à un tableau infectieux assez sévère et un exanthème morbilliforme, chez un sujet que nous savions immunisé contre le virus morbilleux par une rougeole antérieure certaine, nous avons pensé qu'il s'agissait d'une virose problable à virus APC. Le traitement par le 10192 RP, bien supporté, a permis l'évolution normale de cette virose à l'abri de surinfection secondaire.

OBSERVATION N° 8

M. Beh... chérif, 31 ans, est admis dans le service pour une angine nécrotique, apparue 3 jours auparavant et s'accompagnant de douleurs pharyngées violentes, d'une asthénie marquée et de température à 39° 5. Chez ce malade sans antécédent notable, l'examen montre une angine nécrotique droite avec important œdème de la luette et des piliers du voile et une rougeur importante du pharynx. L'amygdale droite est recouverte d'un exsudat blanchâtre se décollant mal et saignant légèrement au contact. Il existe par ailleurs un certain degré de trismus. Il n'y a pas d'adénopathies notables.

Une formule et numération dénombrent 4 900 00 globules rouges et 10 000 globules blancs avec une légère polynucléose neutrophile, sans formes anormales.

Le prélèvement pharyngé et l'ensemencement sur milieu de Loëffler montre le développement de cocci gram négatif de type catarrhalis et de candida albicans.

Le traitement consiste en 10192 RP à la dose de 600 milligrammes par jour, associé à des ferments lactiques. L'évolution est rapide et aboutit à la guérison complète en 5 jours sans autres complications infectieuses, locales ou générales. Excellente tolérance du 10192 RP.

OBSERVATION N° 9

M. Gilbert Guy..., 24 ans, est admis à l'hôpital pour un syndrome bronchitique aigu hautement fébrile avec douleurs thoraciques, toux extrêmement pénible et expectoration muco purulente, survenu en période d'épidémie grippale. L'auscultation ne révèle aucun signe en foyers mais de nombreux râles ronflants et sibilants disséminés dans les deux champs pulmonaires. L'état général n'est pas sensiblement touché bien que le malade accuse un peu d'abattement et quelques douleurs musculaires diffuses. Les examens de laboratoire et une radiographie pulmonaire sont normaux. L'examen de la flore de l'expectoration ne montre que des germes banaux d'infection des voies respiratoires.

Le traitement consiste en 10192 RP à la dose de 6 comprimés pendant les premiers jours, puis de 4 comprimés associé à des phosphalugel. La tolérance gastrique a été bonne. La guérison est survenue au bout de 4 jours de traitement.

OBSERVATION N° 10

M. Edmond Hu..., 38 ans, est un diabétique régulièrement traité par l'insuline. C'est de surcroit un éthylique impénitent. Son diabète est cependant en équilibre assez satisfaisant. Il est admis dans le service pour un syndrome infectieux d'allure grippale avec température à 39°, courbature, céphalées asthénie et anorexie. L'examen montre des signes nets de rhino-pharyngite et quelques signes diffus de trachéo-bronchite. Un bilan biologique montre une glycémie à 2 grammes, des tests hépatiques non sensiblements perturbés, une azothémie à 0,45 0/00. Une radiographie pulmonaire ne montre rien d'anormal. Le traitement institué consiste en 6 comprimés par jour de 10192 RP qui seront poursuivis pendant 8 jours. On associe du gélusil et de la vitamine B^{12} associée à de la strychnine, cependant que le traitement insulinique que suit ce malade est continué avec les doses habituelles. La guérison du syndrome grippal est rapide et survient en 3 jours. Mais ce syndrome infectieux semble avoir déséquilibré le diabète qui réclame des doses d'insuline supérieures à celles que recevait antérieurement ce malade. Malgré un régime très fantaisistement suivi, on assiste dans les semaines qui suivent à une équilibration du diabète.

OBSERVATION N° 11

Mme Jeanne Seg..., 36 ans, entre dans le service pour syndrome infectieux accompagné d'une éruption généralisée. Cette malade, sans antécédents notables, vit à la campagne et possède plusieurs chiens. Elle présente depuis 3 jours une température à 40° avec céphalées et courbatures. 4 jours avant l'apparition de la température, elle a remarqué au niveau de la jambe droite une petite plaie noirâtre survenue sans blessure, et que nous retrouvons à notre examen sous forme d'une petite tuméfaction noire et légèrement suintante ; un œdème localisé entoure cette lésion. On ne retrouve pas d'adénopathie satellite ou à distance. Sur le corps existe une éruption prédominant à la racine des cuisses eu sur l'abdomen faite de taches rosées très congestives, peu nombreuses et s'effaçant difficilement à la pression. Le reste de l'examen est négatif. Un bilan biologique ne montre que des tests positifs d'inflammation banale, mais un séro-diagnostic de Weil-Félix est positif pour le proteus X-19.

Le traitement de cete rickettsiose consiste en 6 comprimés par jour de 10192 RP associé à de l'antibiophilus. En 48 heures, la température tombe définitivement à 37°, et l'éruption s'efface en 3 jours. La tache noire d'inoculation cicatrise et disparaît en quelques jours. Bonne tolérance digestive du 10192 RP.

OBSERVATION N° 12

M. Com..., 48 ans, est admis dans le service pour syndrome infectieux, traduction d'une cholécystite aiguë. Le début remonte à une dizaine de jours et s'est fait par des troubles digestifs avec diarrhée, douleurs violentes au niveau de l'hypochondre droit et élévation de température à 39° 5. Un traitement par pénicilline et terramycine est institué qui entraîne une cédation partielle des troubles digestifs et des douleurs. Mais le syndrome infectieux persiste et fait décider l'hospitalisation du malade. A son entrée, la température est à 40°, l'état général franchement mauvais. l'anorexie est presque complète et le malade a maigri de plusieurs kilogs depuis le début de sa maladie. L'hypochondre droit est toujours spontanément douloureux. La région hepato-vésiculaire est très sensible à la palpation et donne une sensation d'empâtement diffus.

L'hémogramme dénombre 4 100 000 globules rouges et 10 000 globules blancs avec 75 % de polynucléaires neutrophiles. Les séro-diagnostic TABM sont négatifs, une coproculture ne montre aucun germe pathogène particulier.

On institue un traitement par pénicilline et 10192 RP (6 comprimés par jour) associé à des ferments lactiques des analeptiques cardiovasculaires et des extraits hépatiques. Pendant 5 jours, la température et les signes locaux persistent. A partir du 6e jour, on assiste à une chute progressive de la température et à une amélioration parallèle des symptômes locaux. Il persiste encore pendant une semaine une fébricule autour de 37° 5 qui ne cesse qu'après refroidissement complet de l'empâtement de la région vésiculaire. Une radiographie de la vésicule faite avant la sortie de ce malade confirme le diagnostic de cholécystite chronique sans calcul visible.

En conclusion : Poussée de cholécystite aiguë avec péricholécystite sur une cholécystite chronique. Evolution hautement fébrile pendant 15 jours. Bons résutats d'un traitement mixte pénicilline 10192 RP. Excellente tolérance du 10192 RP.

OBSERVATION N° 13

Mme Lucien P..., prend grand soin de son chien et, le printemps venu, elle ne manque pas de procéder au déparasitage de cet animal porteur de tiques. Mais, n'ayant aucune notion de l'épidémiologie de la rickettsiose méditerranéenne, elle ne prend pour cette opération aucune précaution. C'est ainsi qu'un jour du mois de mai dernier ayant écrasé entre ses doigts un de ces parasites elle eut la malencontreuse idée de se frotter aussitôt les yeux. Quelques jours plus tard apparut au niveau de la paupière supérieure un petit hématome au centre duquel on remarquait une petite escarre noirâtre. Une adénopathie douloureuse pré-auriculaire accompagnait cette lésion escharotique. Quelques jours plus tard un syndrome infectieux hautement fébrile suivi d'une éruption exanthématique généralisée vint compléter le tableau de la fièvre boutonneuse méditerranéenne confirmé au 12e jour de la maladie par un séro-diagnostic positif au proteus X-19.

Un traitement par le 10192 RP à la dose de 6 comprimés par jour est institué, simplement complété par quelques suppositoires d'aspirine pour calmer les douleurs oculaires assez marquées pendant les premiers jours. Ce médicament, bien toléré, a rapidement amené la défervescence de la température et une guérison de la lésion d'inoculation en 4 à 5 jours sans autre complication, complétant ainsi sur le plan thérapeutique les connaissances étiologiques et épidémiologiques que madame P... a acquise au cours de sa maladie. A l'avenir, elle prendra une pince à épiler pour « détiquer » son chien et elle flambera aussitôt ces parasites.

OBSERVATION N° 14

M. Giorgo Tab..., 20 ans, présente brusquement un syndrome infectieux avec malaises, sensation de fatigue et frissons. En même temps, il se plaint de la gorge. Il entre dans le service où nous constatons l'existence d'une angine cryptique avec de nombreux points blancs avec un bombement du pilier antérieur

gauche faisant craindre un début d'abcès de l'amygdale. L'incision ne s'imposait pas encore mais pouvait s'envisager dans les 48 heures suivantes. Nous soumettons, dès son entrée, ce malade à un traitement par le 10192 RP à la dose de 600 milligrammes par jour en même temps que nous demandons un prélèvement pharyngé. Le lendemain celui-ci montre qu'il s'agit d'une angine à pneumocoque. 3 jours après le début de ce traitement, sans qu'il soit besoin d'avoir recours à l'incision chirurgicale l'inflammation amygdalienne et péri-amygdalienne rétrocède, et la guérison est obtenue à partir du 4e jour. Bonne tolérance du 10192 RP.

OBSERVATION N° 15

M. José Men.., espagnol de 40 ans, fit la connaissance au cours d'un voyage sur la Côte d'Azur d'une amie de rencontre avec laquelle il passa, semble-t-il, des moments très agréables. Il aurait emporté de ce voyage en France un excellent souvenir si, quelques jours après cette aventure, il n'avait présenté les symptômes d'une uréthrite aiguë qu'un simple frottis uréthral permit de rattacher à sa véritable cause. L'amie de passage n'avait été avare de rien, même pas des diplocoques de Neïsser qui se pressaient sous le microscope entre lame et lamelle. Mis à un traitement par le 10192 RP à la dose de 900 milligrammes pendant 2 jours, puis de 600 milligrammes pendant 5 jours, ce malade vit son écoulement tarir dans les 48 heures et put repartir dans son pays guéri de sa gonococcie et peut-être des amies de rencontre...

OBSERVATION N° 16

M. Victor Ri..., 72 ans, est admis dans le service le 23 novembre 1961 pour un syndrome infectieux broncho-pulmonaire fébrile. Ce malade, qui présente depuis quelques années une insuffisance cardiaque avec dyspnée d'effort et d'œdèmes malléolaires, a vu survenir quelques jours avant son entrée à l'hôpital une température autour de 38°,5, une accentuation de sa dyspnée et des quintes de toux. A l'examen les deux champs pulmonaires sont encombrés de râles ronflants et sibilants abondants sans foyer appréciable à l'auscultation. Les bruits du cœur sont très assourdis. Il existe par ailleurs une discrète cyanose généralisée et une oligurie marquée. Devant ce syndrome de surinfection broncho-pulmonaire chez un insuffisant cardiaque chronique, on prescrit un traitement tonicardiaque et un traitement anti-infectieux associant 2 millions de bipénicilline et 600 milligrammes de 10192 RP, le cœur étant soutenu par une cure digitalique et des injections de camphophylline. Après 5 jours de ce traitement, la température redevient normale cependant que les signes broncho-pulmonaires rétrocédent en une dizaine de jours. L'analyse des crachats a montré au début une flore microbienne constituée presque exclusivement par du pneumocoque. Parallèlement à l'amélioration du syndrome infectieux, on note une reprise de la diurèse et une amélioration des signes de défaillance cardiaque. Le 10192 RP, poursuivi pendant 10 jours, a été bien toléré.

OBSERVATION N° 17

Mlle Cathy Co..., 17 ans, est adressée dans le service, le 15 octobre 1961, pour syndrome infectieux avec lymphangite du membre supérieur droit. Cette jeune fille, en bonne santé habituelle, s'est blessée le 11 octobre avec un fil de fer rouillé. Malgré une désinfection locale immédiate apparaît 48 heures après une tuméfaction douloureuse avec rougeur au point de blessure. Le lendemain la malade accuse des frissons avec température à 39° et elle présente au niveau du membre supérieur blessé des traînées lymphangitiques très rouges qui, à partir de la petite plaie originelle du poignet, gagnent le creux axillaire. Des adénopathies axillaires douloureuses sont perçues de même qu'un ganglion

épitrochléen. Il est fait une injection de sérum antitétanique et on intitue un traitement par le 10192 RP à la dose initiale de 1 200 milligrammes associé à des ferments lactiques et des vitamines du groupe B. La température revient à la normale en 3 jours, cependant que la rétrocession plus lente de la lymphangite nécessite la poursuite du traitement pendant 16 jours au total. A partir du 8e jour l'apparition de quelques petits incidents digestifs : pyrosis brûlures gastriques nous a obligé à ramener la dose de 10192 RP à 600 milligrammes par jour. La guérison complète a été obtenue en 13 jours. A noter que des prélèvements de pus pratiqués au moment de l'entrée au niveau de la plaie originelle ont montré une flore microbienne où prédominaient le staphylocoque et le streptocoque.

OBSERVATION N° 18

M. Jules Lo..., 61 ans, hospitalisé dans une service de pneumophtisiologie depuis 3 mois, pour un cancer pulmonaire présente brusquement le 23 octobre 1961 une poussée fébrile à 39° avec des signes d'infection des voies respiratoires hautes. Il présente à l'examen une importante angine érythématopultacée bilatérale associée à une rhinite aiguë et au niveau de la base du poumon droit à un important foyer de râles sous-crépitants. Une asthénie profonde accompagne ce tableau clinique. A la radiographie, outre l'image connue de la néoplasie pulmonaire on note l'existence d'une petite opacité de la base droite assez homogène dont l'apparition a coïncidé avec le syndrome clinique infectieux broncho-pulmonaire récent. Les examens biologiques montrent une leucocytose à 11/000 avec 72% de polynucléaires neutrophiles et une vitesse de sédimentation très accélérée. L'examen bactériologique du prélèvement rhino-pharyngé et des crachats montrent une flore constituée par du pneumocoque presque pur.

Devant ce tableau de congestion de la base du poumon droit avec atteinte rhino-pharyngée pneumococcique, on prescrit un traitement par bipénicilline (2 millions) et 10192 RP (800 milligrammes) qui sera continué pendant 13 jours sans aucune intolérance. On assiste à une chute progressive de la température qui se normalise à partir du 7e jour et à la résorption des signes de la base droite L'image radiologique plus lente à disparaître persiste jusqu'au 19e jour. Par contre les signes angineux et rhino-pharyngés disparaissent rapidement dès le 3e jour.

OBSERVATION N° 19

M. Gaston Né..., 55 ans, entre dans le service le 27 novembre 1961 parce qu'il présente depuis 6 jours un syndrome douloureux de l'hypochondre droit et une température à 38° 5. A l'examen, cet homme sans antécédents notables précise le siège de ses douleurs : rebord costal droit et région lombaire droite avec irradiations vers l'omoplate droite. Ce sont des douleurs sourdes, lancinantes avec des paroxysmes plus aigus. Il n'y a pas de vomissements ni de troubles du transit intestinal. Les urines sont claires. La palpation de la paroi abdominale montre une légère défense au niveau de l'hypochondre droit avec sensation diffuse d'empâtement sous-jacent. Le reste de l'examen est par ailleurs négatif. Un syndrome infectieux accompagne ces signes locaux : Température autour de 39°, lencocytose à 17/000 avec 62% de polynucléaires neutrophiles. Sédimentation très accélérée. Les urines ne montrent aucun élément anormal. Les tests d'exploration hépatique sont sensiblement normaux. Le traitement commencé en ville par le médecin traitant est poursuivi : association de pénicilline et de chloramphénicol et antispasmodiques (buscopan, atropine, spasmavérine).

Dans les jours qui suivent l'entrée de ce malade à l'hôpital, la température persiste et présente les grandes oscillations des fièvres bilioseptiques qui persistent pendant une dizaine de jours. Le 8 décembre 1961 apparaît une douleur brutale et très violente de l'hypochondre droit avec frissons, et clocher hautement fébrile.

Devant la persistance de ces signes infectieux, on institue un traitement par 10192 RP à la dose de 800 milligrammes par jour qui sera poursuivi sans inconvénients ni intolérance digestive pendant une quinzaine de jours. Après 6 jours de ce nouveau traitement, les douleurs se sont considérablement atténuées et ont tendance à disparaître complètement, cependant que la température est progressivement revenue à la normale. Une biligraphie pratiquée après refroidissement des signes locaux montre une vésicule radiologiquement exclue très vraisemblablement lithiasique.

En conclusion : Poussée de cholécystite aiguë sur une lithiare vésiculaire avec vésicule exclue. Echec relatif des antibiotiques usuels. Bons résultats et bonne tolérance du 10192 RP.

OBSERVATION N° 20

M. Henri Ll..., 30 ans, est hospitalisé le 15 novembre 1961 pour petit syndrome infectieux avec otalgies très violentes. Ce jeune homme ancien polyblessé de la circulation, garde de cet accident une hémiplégie sequellaire gauche. Le début de la maladie actuelle remonte à 5 jours et s'est fait d'emblée par une élévation thermique et des otalgies bilatérales. A l'examen, hormis les séquelles neurologiques de son traumatisme antérieur, ce malade ne présente que des symptômes otorhino-laryngologiques :

1) Otite aiguë droite avec tympan bombant et rouge. On pratique immédiatement une paracentèse par laquelle s'écoule du pus.

2) Otite chronique gauche avec écoulement séro-purulent et perforation du tympan.

L'examen bactériologique du pus de l'oreille droite a montré le développement de bacille pyocyanique. La culture de la sérosité de l'oreille gauche n'a pas mis de germe en évidence. Indépendamment d'un traitement local, le malade reçoit 800 milligrammes par jour de 10192 RP et du gélusil. Après 4 jours de ce traitement, le syndrome infectieux a disparu, cependant que l'écoulement des 2 oreilles s'est arrêté. La cicatrisation des tympans perforés est en bonne voie. Le traitement est cependant poursuivi pendant 13 jours, avec une assez bonne tolérance simplement tempérée par l'apparition d'un léger pyrosis 48 heures avant l'arrêt du traitement.

OBSERVATION N° 21

M. André Ma..., 58 ans, est admis dans le service le 15 septembre 1961, pour une plaie infectée du talon droit, consécutive à une blessure par un clou de soulier. A peine désinfectée localement, cette blessure légère au départ s'étend rapidement, s'infecte, devient très douloureuse et s'accompagne d'une importante inflammation œdémateuse s'étendant à toute la cheville. Cette infection locale est d'autant plus inquiétante qu'elle survient chez un diabétique anciennement connu. Une glycémie pratiquée dès l'entrée de ce malade montre en effet un taux du sucre sanguin de 3 grammes. Un exament bactériologique du pus de la blessure montre le développement d'un staphylocoque présentant des caractères pathogènes : staphylocoagulase, attaque du mannitol. Le traitement prescrit consiste d'abord à équilibrer le diabète par des doses convenables d'insuline et à assurer ensuite une antibiothérapie par 10192 RP à la dose de 600 milligrammes par jour. En une dizaine de jours l'œdème de la cheville disparaît, la suppuration de la plaie se tarit, et un tissu de granulation commence à se développer. La cicatrisation complète va se faire en un mois. Les glycémies se maintiennent pendant cette période autour de 1 g. 50. Excellente tolérance gastrique du 10192 RP, qui fut poursuivi pendant 26 jours.

En conclusion : infection staphylococcique étendue à la suite d'une blessure minime chez un diabétique mal équilibré et mal surveillé. Guérison par antibiothérapie sous forme de 10192 RP malgré une équilibration difficile du diabète.

OBSERVATION N° 22

M. Joseph St..., 52 ans, en bonne santé habituelle, entre à l'hôpital le 13 décembre 1961 pour syndrome infectieux et signes de bronchite aiguë remontant à une quinzaine de jours. Le début s'est fait par une sensation de malaise et de fatigue accompagnée rapidement de sueurs nocturnes avec toux quinteuse et expectoration mucopurulente. Ce malade, agriculteur dans l'arrière pays niçois quitte à regret son travail, mais devant la persistance de ces symptômes se décide à consulter le médecin de sa localité qui, constatant une température dépassant 39°, l'adresse immédiatement dans le service. A son entrée, nous nous trouvons devant un malade fatigué, dyspnéique, présentant une toux fréquente de caractère quinteux et ramenant une expectoration épaisse et purulente. La température est à 39°,5. L'auscultation révèle de nombreux râles ronflants et sibilants disséminés dans les deux plages pulmonaires mais plus marqués du côté gauche. On ne décèle pas de signes en foyer. Les bruits du cœur sont rapides et sourds. Le malade est franchement oligurique. Une radiographie pulmonaire confirme l'absence de pneumopathie en foyer. Les examens biologiques sont dans l'ensemble satisfaisants, un hémogramme dénombre une leucocytose à 16/300 avec 82% de polynucléaires neutrophiles. La flore de l'expectoration ne contient pas de BK et est constituée par du pneumocoque et du streptocoque extrêmement abondants. Devant ce tableau de bronchite aiguë purulente on institue un traitement antibiotique énergique associant 2 millions de bipénicilline et 800 milligrammes de 10192 RP par jour, auquel on ajoute quelques tonicardiaques mineurs. Ce traitement est poursuivi une quinzaine de jours. L'évolution est très simple : on assiste à la disparitioin du syndrome infectieux avec température revenant à la normale après le 3e jour et à une amélioration parallèle des signes fonctionnels respiratoires qui disparaissent complètement à partir du 9e jour. Le malade quitte le service le 2 janvier 1962 en parfait état. Bonne tolérance du 10192 RP donné à la dose de 800 milligrammes pendant 15 jours.

OBSERVATION N° 23

M. G. Ma..., 70 ans, en bonne santé habituelle, présente en septembre 1961 un syndrome douloureux abdominal localisé au niveau de la fosse iliaque gauche ayant débuté insidieusement, mais s'étant progressivement accentué pour atteindre le jour où il vient consulter son médecin une acuité pénible. En même temps s'installent des troubles du transit intestinal sous forme d'une constipation inhabituelle et d'une gêne à l'évacuation des gaz, qui, s'aggravant parralllèlement aux manifestations douloureuses, aboutissent bientôt à un syndrome de subocclusion. Un léger syndrome infectieux accompagne ces troubles pathologiques. Dans les antécédents de ce malade, on ne trouve rien de notable sauf des manifestations semblables survenues 1 an auparavant mais beaucoup plus accentuées et ayant rétrocédées en 2 ou 3 semaines sans que le malade consulte son médecin et sans aucune thérapeutique. A noter que l'état général est très peu atteint et qu'il n'y a aucun amaigrissement, ni aucune anorexie. Les selles habituellement régulières n'ont jamais été noires. A l'examen, nous trouvons la région de la fosse iliaque gauche très douloureuse et présentant un empâtement diffus de caractère nettement inflammatoire. Un lavement baryté montre au niveau de la partie basse du sigmoïde une zone très rétrécie, presque une image de sténose complète. Cette image, qui peut correspondre aussi bien à une lésion cancéreuse du sigmoidite qu'à une simple sigmoidite inflammatoire, nous laisse dans le doute. Nous prescrivons un traitement antispasmodique et un traitement antibiotique par 10192 RP à la dose de 600 milligrammes par jour associé à des ferments lactiques. Après 15 jours de ce traitement, alors que les signes locaux et les signes douloureux se sont nettement atténués, nous demandons un nouvel examen radiographique qui montre une amélioration considérable des images : la partie sténosée s'est presque entièrement reperméabilisée et les clichés montrent partout la présence du liseré de sécurité au niveau de la muqueuse recto-sigmoïdienne. Le diagnostic de sigmoidite inflammatoire se confirme. Dans les semaines qui suivent, l'amélioration se complète et, 2 mois après, le malade ne présente plus aucun symptôme. Son état général est excellent. Nous lui conseillons de faire pratiquer par mesure de sécurité un nouvel examen radiographique dans 2 mois.

OBSERVATION N° 24

M. Jean Por..., 25 ans, qui n'a jamais présenté de maladie notable et qui vient tout juste de finir son service militaire vient consulter son médecin pour des symptômes évidents d'uréthrite aiguë au sujet de laquelle toute discussion étiologique était superflue : la présence de nombreux diplocoques de Neisser sur un frottis uréthral ne permettrait aucun doute. Dès le diagnostic posé, nous soumettons ce malade à une cure de 10192 RP donné à l'exclusion de toute autre thérapeutique : 900 milligrammes en 3 prises quotidiennes pendant 48 heures, puis 600 milligrammes en 2 prises pendant encore 5 jours. Dès le 2e jour de ce traitement, l'écoulement commence à diminuer pour s'arrêter définitivement à la fin du 3e jour. Un nouvel examen bactériologique d'une goutte uréthrale faite après 48 heures de traitement montre la disparition des gonocoques. Assez bonne tolérance du 10192 RP qui, malgré quelques sensations de brûlures gastriques très supportables, a pu être continué pendant 1 semaine sans thérapeutique complémentaire.

OBSERVATION N° 25

Mme Mavie Sc..., 65 ans, entre dans le Service pour syndrome infectieux prolongé résistant au chloramphénicol administré depuis une quinzaine de jours, de même qu'aux sulfamides également prescrits au début. Cette malade, sans antécédents pathologiques notables, a commencé une vingtaine de jours avant son entrée à l'hôpital à présenter de la fièvre d'installation progressive et qui après 4 à 5 jours a évolué sous forme d'un plateau avec des oscillations journalières de 1° (entre 38° 5 et 39° 5).

A part des céphalées assez violentes au début, aucun symptôme fonctionnel ou général particulier n'accompagnait cette pyrexie. L'examen ne révèle qu'une discrète sensibilité au point de murphy, le reste de l'examen somatique se montrant normal. Tous les examens complémentaires : radiographie thoracique, hémocultures répétées, sera diagnostic TABM, examen cytobactériologique des urines restent négatifs. Un hémogramme montre une lencocytose à 9000, avec une proportion normale de polynucléaire neutrophiles (61 %).

Devant ce syndrome infectieux d'étiologie indéterminée et devant l'échec des antibiotiques précédemment prescrits, nous instituons un traitement par le 10192 RP à la dose de 800 milligrammes par jour, associé à des ferments lactiques. Nous assistons à partir du 3e jour à la défervescence thermique aboutissant en 5 jours à une apyrexie définitive. Au 10e jour du traitement, la malade peut quitter le service, guérie. Excellente tolérance gastrique et générale du 10192 RP.

En conclusion : syndrome infectieux ayant évolué en 1 mois, d'étiologie non précisée, vraisemblablement d'origine intestinale (salmonellose) résistant au chloramphénicol et sensible au 10192 RP, amenant la guérison en 10 jours.

Bibliographie

1. BOGER W.-P. et GAVIN J.-J. — Demethylchlortetracycline : serum concentration studies and cerebro-spinal fluid diffusion. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 393.
2. BLISS E.-A., WARTH P.-T., CHANDLER C.-A. and LONG P.-H. — Studies of Terramycin, *in vivo* and *in vitro*. Bull. Johns Hopk. Hosp. 1950, 87, 171.
3. BOHONOS N., DORNBUSH A.-C., FELDMAN L.-I., MARTIN J.-H., PELCAK E., and WILLIAMS J.-H. — *In vitro* studies with chlortetracycline, oxytetracycline and tetracycline. Antibiot. Ann. 1953-1954, p. 49.
4. BONSNES R.-W, and TAUSSKY H.-H. — On the colorimetric determination of creatinine in the Jaffé reaction. J. biol. Chem. 1954, 158, 581.
5. BOTTIGER L.-E. — On the distribution of chlortetracycline in the body. Acta med. scand. 1955, 151, 343.
6. CAREY B.-W. — Photodynamic reaction to demethylchlortetracycline. — Canad. M.A.J. (letter to the Editor), 6 février 1960, vol. 82, p. 334.
7. CHAVEZ MAX G. — Therapeutic evaluation of demethylchlortetracycline in human brucellosis. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 429.
8. DORNBUSCH A.-C. et DELCAKE J. — Comparative susceptibility of freshly isolated bacterial cultures to demethylchlortetracycline and tetracycline *in vitro* (à paraître).
9. DUGGAR B.-M. — Aureomycin. A product of the continuing research for new antibiotics. — Ann. N. Y. Acad, Sc., 51, 177, 30-11-48.
10. DUKE C.J., KATZ S. et DONOHOE R.-F. — Demethylchlortetracycline in the treatment of pneumonia. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 417.
11. EISENBERG G.-M., FOLTZ E.-L., PALAZOLLO A.-J. and FLIPPIN H.-F. — Laboratory and clinical observations on tetracycline. Antibiot. Ann. 1954-1955, p. 611.
12. ENGLISH A.-R., P'AN S.-Y., MCBRIDE T.-J., GARDOCKI J.-F., VAN HALSEMA G. and WRIGHT W.-A. — Tetracycline-microbiologie, pharmacologie and clinical evaluation. Antibiot, Ann. 1953-1954, p. 70.
13. FALK M.-S. — Light sensitivity due to demethylchlortetracycline. — J.A.M.A., 12 mars 1960, vol. 172, n° 11, 122/1156.
14. FINLAND M. — Antibiotic blood level enhancement Antibiotic Med. and clin. Thérap. 5, 359-363, 1958.
15. FINLAND M., HIRSCH H.-A. et KUNIN C.-M. — Observations on demethylchlortetracycline. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 375.
16. FRISK A.-R. and TUNEVALL G. — Absorption and excretion of Aureomycin. Scand. J. clin. Lab. Invest. 1950, 2, 26.
17. FUJII R., ICHIASCHI H., MINAMITANI M., KONNO M. et ISHIBASHI T. — Clinical results with demethylchlortetracycline in pediatrics in Japan and comparative studies with other tetracyclines. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 433.
18. GARROD L.-P. et WATERWORTH P. — The relative merits of the four tetracyclines. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 440-446.
19. GROVE D.-C. and RANDALL W.-A. — Assay Methods of Antibiotics : A Laboratory Manual. New York, Medical Encyclopedia, Inc., 1955, p. 50.

20. HELANDER S. and BOTTIGER L.-E. — On the distribution of Terramycin in different tissues. — Acta med. scand. 1953, 147, 71.

21. HERRELL W.-F. and HEILMAN F.-R. — Aureomycin : Studies on absorption, diffusion and excretion. — Proc. Mayo Clin, 1949, 24, 157.

22. HERREL W.-F. HEILMAN F.-R., WELLMAN W.-E. and BARTHOLOMEW L.-C. — Terramycin : Some pharmacologic and clinical observations. — Proc. Mayo Clin, 1950, 25, 183.

23. HIRSCH H.-A. et FINLAND M. — Comparative activity of four tetrachclines analogues against pathogen bacteria in vitro. — Amer. Jl. Med. Sc., 239, 1055, 1960.

24. ID. — Antibacterial activity of serum of normal subjects afetr oral doses of Demethylchlortetracycline, Chlortetracycline and exytetracycline. — The New England J. of med. 260, may 28, 1959.

25. HIRSCH H.-A., WILCOX C. and FINLAND M. — Comparative *in vitro* activity of four tetracyclines against common pathogenic bacteria. In preparation.

26. HIRSCH H.-A., KUNIN C.-M. and FINLAND M. — Antibacterial activity of serum of normal men after oral doses of erythromycin propionate and triacetyloleandomycin. New Engl. J. Med. 1959, 260, 408.

27. HIRSCH H.-A. and FINLAND M. — Effect of food on the absorption of erythromycin propionate, erythromycin stearate and triacetyloleandomycin. Amer. J. med. Sci. 1959, 237, 693.

28. KANOF N.-B. et BLAU S. — Oral demethylchlortetracycline in the treatment of pustular dermatoses. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 660.

29. KNOTHE H. — Demethyl-chlor-tetracyclin : antibakterielle aktivitat sowie Untersuchungen über die absorption, Diffusion und Ansscheidung in Organen und Korperflüssing : keiten nach oraler verabieichung bei thund und vaninchen. — Azneimittelforschung.

30. KNOTHE H. — Das Vechalten von Straphylococcus aureus gegenüber tetracyclin und Demethylchlortetracyclin. Im Druck.

31. KNOTHE H. — La déméthylchlortétracycline. — Médecine et Hygiène, n° 476/10 octobre 1960 : 686-688.

32. KUCK N.-A. et REDIN G.-S. — Comparison of demethylchlortetracycline with tetracycline in the control of experimental infections in mice. — Jl. Pharmacol. Exp. Therap., 128, 3, 350, 1960.

33. KUNIN C.-M. and FINLAND M. — Demethylchlortetracycline, a new antibiotic that yields greater and more sustained antibacterial activity. — New England J. Med., 259, 999-1005, 1958.

34. KUNIN C.-M. and FINLAND M. — Excretion of demethylchlortetracycline into the bile. New Engl. J. Med. In press.

35. KUNIN C.-M. DORNBUSH A.-C. et FINLAND M. — The distribution and excretion of four tetracyclines analogues in normal men. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 386.

36. LICHTER E.-A. et SOBEL S. — The distribution of oral treat. demethylchlortetracycline in health volunteers and in the patients under treatment for various infection. — Antibiotics Med. and Clin. Therap., 7, 3, 165, 1960.

37. LICHTER E.-A. et SOBEL S. — Serum antimicrobial activity and clinical observations in 169 patients with demethylchlortetracycline. — A.M.A. Arch. Int. Med. (à paraître).

38. MAC CORMICK J.-R.-D., SJOLANDER N.-O., HIRSCH U., JENSEN E.-R. et DOERSHUK A.-P. — A new family of antibiotics. The demethylchlortetracycline. — Jl. Am. Chem. Soc., 79, 4561, 1957.

39. MARMELL M. et PRIGOT A. — The therapeutic value of demethylchlortetracycline in gonorrhea, lymphogranuloma venereum and donovanosis. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 457.

40. MORRIS W.-E. — Photosensitivity due to tetracycline derivative. — J.A.M.A. 12 mars 1960, vol. 172, n° 11, 121/1155.

41. MYRTOW S.-R., HARRY S. and all. — Demethylchlortetracycline in genitorinam infections. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 424.

42. CLARTE J. — The in vitro determination of the sensitivity of Shigella, Salmonella, and enteropathogenes E. coli strains to demethylchlortetracycline and tetracycline. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 383.

43. PERRY D.-M., HALL G.-A. et KIRBY W.-M. — Demethylchlortetracycline. A chemical and laboratory appraisal. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 409-416.

44. PRIGOT A., de L. MAYNARD A., a. ZACH B. — The treatment of soft tissue infections with demethylchlortetracycline. Seventh Annual on Antibiotics. Wash., 4-6 nov. 1959.

45. PURCELL E.M., WRIGHT S.-S., MOU T.-W. and FINLAND M. — Blood levels and urinary excretion in normal subjects after ingestion of tetracycline analogues. Proc. Soc. exp. Biol. (N. Y.) 1954, 85, 61.

46. RECHNIEWSKI C., GARCIA A.-E., a. LOIZAGA A.-J.-A. — The use of demethylchlortetracycline. Seventh Annul on Antibiotics, Wash., 4-6 novembre 1959.

47. ROBERTS M.-S., SENECA H., LATTIMER J.-K., MILNER P., PEER P., et TROC O.-K. — Demethylchlortetracycline in genito-urinary infections. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 424.

48. ROSS S., PUIG J.-R. et ZAREMBA E.-A. — Absorption of demethylchlortetrachcline in children : some preliminary observations. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 388.

49. SASLAW S. — Demethylchlortetracycline phototoxicity : Report of a case. — New England J. Med., vol. 264, 22 juin 1961, p. 1301.

50. SPITZY K.-N. and HITZENBERGER G. — The distribution volume of some antibiotics. Antibiot. Ann. 1957-1958, p. 996.

51. SWEENEY W.-M., DORNBUSH A.-C. and HARDY St.-M. — Recovery of antimicrobial activity in urine and faeces after oral and intravenous administration of demethylchlortetracycline. Seventh Annual Symposium of Antibiotics, Wash., 4-6, nov. 1959.

52. SWEENEY W.-M., HARDY S.-M., DORNBUSH A.-C. et RUEGSEGGER J.-M. — Demethylchlortetracycline : a clinical comparison of a new antibiotic compound with chlortetrachcline and tetracycline. — Antibiotics ans Chemotherapy, 9, 13 janvier 1959.

53. TRAFTON H.-M. and LIND L.-E. — Demethylchlortetracycline effectiveness and tolerance in urinary tract infections. Seventh Annual Symposium of Antibiotics Washington, 4-6 nov. 1959.

54. TUNEVALL G. and FRISK A.-R. — Clinical evaluation of demethylchlortetracycline. — Seventh Annual Symposium ou Antibiotics Washington, 4-6 nov. 1959.

55. VINEYARD J., HOGAN J. et SANDFORD J.-P. — Clinical and laboratory evaluation of demethylchlortetracycline. — Antibiotics Annual, 1959-1960, p. 401.

56. WEBB J.-S. BROSCHARD R.-W., COSULICH D.-B., STEIN W.-J. et WOLF C. - F. — Demethylchlortetracycline. Structure studies. — Jl. Am. Chem. Soc., 79, 4563, 1957.

57. WELCH H., RANDALL W.-A., REEDY R.-J. and OSWALD E.-J. — Variations antimicrobial activity of tetracyclines. Antibiot. and Chemother. 1954, 4, 741.

LU ET APPROUVÉ :
Le Président du Jury :
J. PIERI.

VU ET APPROUVÉ :
Le Doyen,
G. MORIN.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER :
Aix,
Le Recteur,
J. BLACHE.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers Condisciples, devant l'effigie d'Hippocrate,

Je promets et je jure, au nom de l'Etre Suprême, d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail ; je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe, ma langue taira les secrets qui me seront confiés. et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine dès la conception.

Même sous la menace je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leur père.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes Confrères si j'y manque.